



Ana Filipa Parrano Trindade

Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica

Aplicação Clínica - Avaliação da técnica Acoustic Radiation Force Impulse

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia
Biomédica

Orientador: Mário Forjaz Secca, Professor Associado,
Faculdade de Ciências e Tecnologia da
Universidade Nova de Lisboa

Co-orientador: Filipe Janela, Engenheiro, Siemens

Júri:

Presidente: Prof.^a Doutora Adelaide de Jesus

Arguente: Prof. Doutor Carlos Dias

Vogais: Prof. Doutor Mário Secca
Mestre Celina Lourenço



**FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

Dezembro de 2013

Aplicação Clínica - Avaliação da técnica Acoustic Radiation Force Impulse

Copyright © Ana Filipa Parrano Trindade, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedicado à minha Mãe.

Agradecimentos

Já dizia Jean de la Bruyere que *não há no mundo exagero mais belo do que a gratidão*. Não poderia estar mais de acordo, tal como não poderia perder esta oportunidade para fazer todos os agradecimentos que deveria ter feito ao longo dos últimos 5 anos.

Esta dissertação vem por fim a uma etapa incrível de trabalho, esforço e muita dedicação, mas também de grande alegria, realização pessoal e crescimento interior. E caso tenha que se atribuir o mérito deste final feliz a alguém não será com certeza só a mim.

Obrigada Mãe. Obrigada por teres acreditado sempre em mim, obrigada por teres feito tudo o que podias e o que não podias para que eu estivesse sempre feliz, obrigada por seres a pessoa que és e por teres feito de mim aquilo que sou.

Obrigada ao meu querido irmão que aturou mais e melhor que ninguém o meu mau feitio, que se riu de todas as minhas piadas sem graça, que foi ao longo deste anos o meu pilar de apoio e que a cada dia que passa se torna cada vez mais o espelho daquilo que sou. Obrigado aos meus avós, à minha madrinha, à minha querida afilhada e aos meus primos por estarem por perto do início ao fim, sempre prontos a ajudar.

Obrigada ainda à família que não é de sangue, mas que eu muito inteligentemente escolhi, os meus Amigos. Bruno Costa, namorado, amigo e conselheiro que esteve ao meu lado em todos os momentos sempre com a palavra ou abraço certo: fosse na véspera do pior dos exames ou da maior festa da faculdade. Patrícia Santos e Patrícia Pombo, as melhores amigas de sempre e para sempre, as que souberam tudo e ouviram tudo: todas as histórias, todas as lamentações, todos os exageros, todo o stress pré e pós exame, independentemente da distância, mais presentes a cada ano que passou. Marília Barandas, a maior e melhor companheira nesta vida de estudante e sem dúvida alguma uma das maiores responsáveis por eu ter chegado até aqui. Gonçalo Tomás, Mafalda Câmara, Luís Alho, Bernardo Diogo e Mafalda Oliveira, companheiros das maiores batalhas, que me acompanharam nas noites de estudo e nos desesperos em época de exame, que partilharam comigo as horas de almoço, os jogos de cartas e os nervos cada vez que a pauta estava disponível na internet. Tiago Rodrigues e João Diogo Félix, amigos de sempre e para sempre que durante este ultimo ano tão amavelmente me receberam em Coimbra sempre que precisei, que ouviram todas as minhas lamentações, que lidaram de perto com todo o meu stress durante a realização deste projecto e que nem por isso deixaram de ser os grandes amigos que sempre foram. Obrigada pelos jantares que eu não fiz de todas as vezes que me receberam, pelas casas acolhedoras, por todas as vezes que me perdi e me ajudaram a encontrar e pelos momentos de diversão que me ajudaram a ultrapassar tudo o resto. Um agradecimento muito especial ao futuro Dr. João Barradas que, além de me ter recebido em Coimbra vezes sem conta e me ter dado nessas alturas o seu ombro amigo e o melhor

acolhimento que podia ter dado, esteve disponível a 100% para me ajudar a esclarecer todas as dúvidas clínicas que foram surgindo.

No que diz respeito à realização deste projecto gostaria de agradecer ao grupo de pessoas que tornou esta experiência possível e que determinou o sucesso da mesma. Gostaria nesse sentido de agradecer à Doutora Maria José Noruegas pela dedicação, pelo entusiasmo e pelo mundo de conhecimentos que me permitiu adquirir. Gostaria de agradecer ao Engenheiro Filipe Janela por me ter dado a oportunidade de participar num projecto com um significado e com uma expressão tão real como este, quer a nível de mercado quer a nível de prática clínica. Gostaria de agradecer à Engenheira Susana Toledo pela coordenação, acompanhamento e ensinamentos passados no decorrer do projecto. Gostaria ainda de fazer um agradecimento muito especial à Engenheira Celina Lourenço que esteve disponível em todos os momentos de dificuldade e de dúvida e que foi um elemento chave na minha estabilidade e portanto no sucesso do meu trabalho assim como ao Engenheiro João Amaro que tão amavelmente me acompanhou junto do parceiro clínico e me ajudou a perceber a nova realidade em que me tive que inserir. De modo geral quero agradecer a toda a equipa Siemens S.A., em especial à equipa de US do sector Healthcare, por tudo o que me proporcionaram durante estes últimos 8 meses pois acredito plenamente que todas as aptidões e conhecimentos que adquiri, com todos aqueles com quem me cruzei, farão a diferença no meu percurso profissional.

Gostaria de agradecer de forma muito especial ao Professor Luís Ramos que se mostrou sempre disponível para esclarecer as minhas dúvidas e contribuir com os seus conhecimentos para a correcta evolução do meu trabalho.

Finalmente gostaria de agradecer ao Professor Mário Secca, e gostaria de agradecer não só o apoio e acompanhamento enquanto coordenador durante a realização deste projecto, mas em especial o facto de um dia ter tido o sonho de criar o curso de Engenharia Biomédica na FCT-UNL pois foi sem dúvida essa força e vontade que trouxe aqui e foi graças a esse sonho que tive a oportunidade de viver estes 5 fantásticos anos na fantástica FCT.

A todos um enorme Obrigado!

Resumo

Introdução & Objectivos: A elastografia é uma área da ultra-sonografia que muito tem beneficiado com os avanços tecnológicos da última década, sendo isto traduzido por uma grande inovação nesta área. A técnica ARFI surge neste panorama como uma nova técnica ultra-sonográfica de quantificação efectiva de rigidez de tecidos em comparação com as técnicas existentes que apenas permitiam a quantificação relativa. A realização deste projecto tem como objectivo avaliar a técnica ARFI na quantificação da rigidez hepática, em particular na caracterização da rigidez hepática em crianças saudáveis.

Materiais & Métodos: Foi examinada a rigidez hepática de 150 crianças (81 do sexo feminino, 69 do sexo masculino) através da técnica ARFI. Para cada criança obteve-se um conjunto de velocidades de propagação. Com esta amostra avaliou-se a influência da idade, género, lobo hepático e posição da sonda. Uma amostra mais pequena foi usada para estudar a influência da profundidade, nomeadamente 135 crianças.

Resultados: Não foram encontradas variações estatisticamente significativas entre géneros ou entre diferentes formas de posicionamento da sonda. No entanto o lobo hepático provou ser uma fonte de variabilidade na velocidade resultante, bem como a profundidade atingida pelo pulso de radiação. Relativamente ao factor idade foram encontradas diferenças significativas nas velocidades obtidas para crianças com idade inferior a 72 meses face aos restantes grupos etários.

Conclusões: Sugere-se que a avaliação hepática na população infantil, utilizando a técnica ARFI, seja feita através da análise do lobo hepático direito a profundidades inferiores a 6 cm. Este estudo estabelece também a velocidade de propagação para crianças e adolescentes saudáveis como $1,07 \pm 0,10$ m/s, podendo atingir 1,12 m/s no caso de crianças mais novas.

Palavras-Chave (Tema): Rigidez hepática em crianças.

Palavras-Chave (Tecnologias): Elastografia; ARFI.

Abstract

Introduction & Objectives: Elastography is an ultra-sound technique that has benefitted of technological developments in the past decade, leading to a great innovation in the area. The ARFI technique arises in this panorama as a new ultra-sound technique for the effective quantification of tissue stiffness compared to the existing techniques that only allow relative quantification. The aim of this project is the evaluation of ARFI technique in the quantification of liver stiffness, particularly the characterization of liver stiffness in healthy children.

Materials and Methods: It was examined the liver stiffness of 150 children (81 females, 69 males) with ARFI technique. For each child several propagation speeds were obtained. In this sample we evaluated the influence of age, gender, hepatic lobe and the probe location. A smaller sample size was used to evaluate the influence of depth, in particular 135 children.

Results: No significant differences were found according to gender or among different probe locations. However the lobe proved to be a source of variability in the resultant velocity as well as the depth reached by the radiation pulse. Regarding the age significant differences were found for children under the age of 72 months compared to other age groups.

Conclusions: Our results suggest that the evaluation of the liver in children using the ARFI technique should be performed analyzing the right hepatic lobe in depth less than 6 cm. This study also establishes the propagation speed for healthy children and adolescents as 1.07 ± 0.10 m/s and may reach 1.12 m/s in the case of younger children.

Keywords (Theme): Children hepatic stiffness.

Keywords (Technology): Elastography; ARFI.

Índice

1	Introdução.....	1
1.1	Enquadramento	1
1.2	Apresentação do projecto	3
1.3	Plano de Trabalho	3
1.4	Contribuições do trabalho	4
1.5	Apresentação da Empresa	4
2	Conceitos Teóricos.....	7
2.1	Conceitos Tecnológicos.....	7
2.1.1	Ultra-sonografia	7
2.1.2	Elastografia	8
2.1.3	Princípios físicos	9
2.1.3.1	Elasticidade	9
2.1.3.2	Módulo de elasticidade.....	10
2.1.4	Método qualitativo - Elastografia Convencional	12
2.1.5	Métodos quantitativos – Elastografia com uso de <i>Shear Waves</i>	13
2.1.5.1	ARFI.....	14
2.2	Conceitos Clínicos.....	16
2.2.1	Fígado - Aspectos Anatómicos	16
2.2.2	Fígado – Funções hepáticas	16
2.2.3	Fígado - Patologias hepáticas.....	17
3	State-of-the-art.....	19
4	Metodologia.....	25
4.1	Metodologia de Aquisição de Dados	25
4.2	Metodologia de Estruturação e Estudo de Dados	26
4.2.1	Influência da Idade.....	27
4.2.2	Influência do Lobo Hepático.....	28
4.2.3	Influência do Género.....	29

4.2.4	Influência do Posicionamento da Sonda.....	29
4.2.5	Influência da Profundidade	30
4.3	Metodologia de Análise Estatística de Dados	32
5	Resultados & Discussão.....	35
5.1	Influência da Idade	35
5.2	Influência do Lobo Hepático.....	41
5.3	Influência do Género	43
5.4	Influência do Posicionamento da Sonda	46
5.5	Influência da Profundidade	48
6	Conclusões	53
6.1	Conclusões gerais	53
6.2	Objectivos realizados	54
6.3	Limitações & Trabalho futuro.....	55
7	Bibliografia.....	57
	Anexo 1 – Cronograma	63
	Anexo 2 – Análise Estatística.....	65
	Anexo 3 – Outros Resultados	75

Índice de Figuras

Figura 2.1 – Obtenção de sinais ultra-sonográficos antes (a) e após (b) compressão na zona.[33]	12
Figura 2.2 – Comparação entre os sinais RF antes da compressão e após a compressão.[33]	13
Figura 2.3 – Forma de funcionamento da tecnologia ARFI. O Virtual Touch Tissue Quantification utiliza pulsos de radiação acústica (cor-de-laranja) para gerar shear waves (azul) na região de interesse considerada. Quando um pulso convencional (verde) interage com a shear wave esta é detectada e localizada. Dessa forma, detectando posições sucessivas da onda, é possível determinar a velocidade de propagação da mesma.[33]	15
Figura 5.1 - Box-plot das velocidades de acordo com o grupo etário, análise do lobo direito.	36
Figura 5.2 - Box-plot das velocidades de acordo com o grupo etário, análise do lobo esquerdo.	36
Figura 5.3 – Box-plot das velocidades de acordo com o lobo hepático.....	41
Figura 5.4 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise do lobo direito. ...	43
Figura 5.5 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise do lobo esquerdo.	44
Figura 5.6 – Box-plot das velocidades de acordo com o posicionamento da sonda.....	46
Figura 5.7 – Distribuição das velocidades de propagação em função da profundidade, para o primeiro grupo etário (0-71 meses).	48
Figura 5.8 – Distribuição das velocidades de propagação em função da profundidade, para o primeiro grupo etário (72-143 meses).....	49
Figura 5.9 – Distribuição das velocidades de propagação em função da profundidade, para o primeiro grupo etário (144-216 meses).....	49
Figura A2.1 – Regiões de rejeição para a prova unilateral direita e bilateral.[67]	66
Figura A2.2 – Quantil da distribuição F-Snedecor com intervalo de confiança $1-\alpha$	74
Figura A3.1 – Box-plot das velocidades de acordo com o lobo hepático, análise da faixa etária 0-71 meses.	76
Figura A3.2 – Box-plot das velocidades de acordo com o lobo hepático, análise da faixa etária 72-143 meses.	76

Figura A3.3 – Box-plot das velocidades de acordo com o lobo hepático, análise da faixa etária 144-216 meses.....	77
Figura A3.4 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 0-71 meses.....	78
Figura A3.5 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 72-143 meses.....	79
Figura A3.6 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 144-216 meses.....	79
Figura A3.7 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 0-71 meses.....	80
Figura A3.8 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 72-143 meses.....	81
Figura A3.9 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 144-216 meses.....	81
Figura A3.10 – Box-plot das velocidades de acordo com o posicionamento da sonda, análise da faixa etária 0-71 meses.	82
Figura A3.11 – Box-plot das velocidades de acordo com o posicionamento da sonda, análise da faixa etária 72-143 meses.	83
Figura A3.12 – Box-plot das velocidades de acordo com o posicionamento da sonda, análise da faixa etária 144-216 meses.	84
Figura A3.13 – Box-plot das velocidades de acordo com o nível de profundidade, análise da faixa etária 0-71 meses.....	84
Figura A3.14 – Box-plot das velocidades de acordo com o nível de profundidade, análise da faixa etária 72-143 meses.....	85
Figura A3.15 – Box-plot das velocidades de acordo com o nível de profundidade, análise da faixa etária 144-216 meses.....	85

Índice de Tabelas

Tabela 3.1 – Resumo dos estudos e respectivos resultados sobre influência de determinadas patologias nas medições obtidas com ARFI.....	21
Tabela 3.2 – Resumo dos estudos, e resultados obtidos nos mesmos, sobre rigidez hepática em adultos saudáveis.....	22
Tabela 3.3 - Resumo dos estudos, e resultados obtidos nos mesmos, sobre a rigidez do fígado em crianças e adolescentes saudáveis.....	23
Tabela 4.1 – Características gerais da amostra disponível.....	26
Tabela 4.2 – Característica das amostras utilizada para o estudo da influência da idade.	27
Tabela 4.3 – Característica das amostras utilizada para o estudo da influência da idade.	28
Tabela 4.4 – Limites dos níveis de profundidade em função da faixa etária.	31
Tabela 4.5 – Características da amostra utilizada no estudo da influência da profundidade.	31
Tabela 4.6 - Correspondência entre testes paramétricos e não paramétricos.[67]	33
Tabela 5.1 - Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade nos grupos definidos na tabela 4.2, análise do lobo direito.	37
Tabela 5.2 - Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade nos grupos definidos na tabela 4.2, análise do lobo esquerdo.	37
Tabela 5.3 - Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da idade.	38
Tabela 5.4 - Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade nos subgrupos definidos na tabela 4.3, análise do lobo direito.	39
Tabela 5.5 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade nos subgrupos definidos na tabela 4.3, análise do lobo esquerdo.....	39
Tabela 5.6 - Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da idade.	39
Tabela 5.7 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático.	42
Tabela 5.8 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do lobo hepático.	42
Tabela 5.9 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do género, análise do lobo direito.	44

Tabela 5.10 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do gênero, análise do lobo esquerdo.	44
Tabela 5.11 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do gênero.	45
Tabela 5.12 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do posicionamento da sonda.	47
Tabela 5.13 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do posicionamento da sonda.	47
Tabela 5.14 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência da profundidade.	49
Tabela 5.15 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da profundidade.....	50
Tabela A2.1 - Correspondência entre testes paramétricos e não paramétricos.[67].....	68
Tabela A3.1 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da idade.....	75
Tabela A3.2 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático, análise da faixa etária 0-71 meses.	76
Tabela A3.3 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático, análise da faixa etária 72-143 meses.	77
Tabela A3.4 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático, análise da faixa etária 144-216 meses.	77
Tabela A3.5 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do gênero, análise da faixa etária 0-71 meses.....	78
Tabela A3.6 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do gênero, análise da faixa etária 72-143 meses.....	79
Tabela A3.7 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do gênero, análise da faixa etária 144-216 meses.....	80
Tabela A3.8 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do gênero, análise da faixa etária 0-71 meses.....	80
Tabela A3.9 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do gênero, análise da faixa etária 72-143 meses.....	81
Tabela A3.10 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do gênero, análise da faixa etária 144-216 meses.....	82

Tabela A3.11 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do posicionamento da sonda, análise da faixa etária 0-71 meses.	82
Tabela A3.12 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do posicionamento da sonda, análise da faixa etária 72-143 meses.	83
Tabela A3.13 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do posicionamento da sonda, análise da faixa etária 144-216 meses.	84

Acrónimos

A	Área
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
ANOVA	Analysis of variance
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Δt	Variação dos tempos de chegada dos ecos
E	Módulo de Young
e	Deformação
EPE	Entidade pública empresarial
F	Força
IC	Intervalo de confiança
IDI	Investigação, desenvolvimento e inovação
G	Módulo de cisalhamento
g	Número de graus de liberdade
H	Healthcare
H_0	Hipótese nula
H_1	Hipótese alternativa
K	Módulo de elasticidade
K-S	Teste de Kolmogorov-Smirnov
l_0	Comprimento inicial
Δl	Variação de comprimento
N	Número de sujeitos da amostra
NASH	Esteatohepatite não alcoólica
ROI	Region of interest
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TE	Elastografia transitória
t_i	Distância temporal inicial
v_p	Velocidade de propagação
v_s	Velocidade das <i>shear waves</i>
σ	Tensão

ρ Densidade

α Nível de significância

1 Introdução

1.1 Enquadramento

A ultra-sonografia é uma técnica médica não invasiva, utilizada para reproduzir imagens dinâmicas, observadas em tempo real, dos órgãos internos, tecidos, rede vascular e fluxo sanguíneo servindo desta forma como auxílio e complemento a outras especialidades médicas. É um método que não utiliza nenhum tipo de radiação e não apresenta efeitos colaterais, sendo por isso um método inócuo e pouco dispendioso. A ultra-sonografia é, dentro dos métodos de diagnóstico por imagem médica, um dos métodos mais versáteis e com maior simplicidade de aplicação.[1-3] Nas últimas duas décadas do século XX, o desenvolvimento tecnológico teve especial impacto nesta técnica, transformando-a num instrumento poderoso de investigação médica, exigindo-se desta forma que haja um treino constante e uma conduta participativa por parte dos profissionais clínicos que trabalham com a mesma.

A elastografia é uma das áreas da ultra-sonografia que mais tem beneficiado com os avanços tecnológicos da última década, sendo isto traduzido por uma grande inovação nesta área. Esta técnica avalia a elasticidade dos tecidos pela compressão dos mesmos e pela medição da deslocação provocada, tendo por base o facto de que os tecidos sofrem deslocações internas proporcionais à sua rigidez quando exposto a uma compressão. No entanto, nestas condições, a quantificação da rigidez será sempre uma medida relativa e poderá variar com a profundidade das lesões e principalmente com o operador do equipamento. [4]

Com o fim de colmatar lacunas como as anteriormente enunciadas, na tecnologia ultrassonográfica, e nas suas vertentes, têm vindo a surgir algumas ferramentas de quantificação efectiva, como é o caso da técnica *Acoustic Radiation Force Impulse* (ARFI). A técnica ARFI fornece informação acerca das propriedades mecânicas dos tecidos através da medição da velocidade de propagação de *shear waves* provocadas através de pulsos de força de radiação acústica, pulsos estes independentes do operador.[5]

No entanto, a introdução de novas técnicas e métodos de diagnóstico no mercado e no ciclo de trabalho clínico não varia linearmente com a necessidade das mesmas. É necessário que se compreenda o mercado e as suas necessidades reais e que se comprove que o investimento que uma nova técnica implica será justificado pelas suas mais-valias e vantagens efectivas face às soluções já disponíveis.

Surge nesse sentido a necessidade de se efectuar estudos sobre reprodutibilidade, fiabilidade, e qualidade efectiva de resultados das novas técnicas face às metodologias equivalentes e usadas como *gold standard*. Só garantindo a qualidade e fiabilidade dos resultados e apresentado vantagens que poderão ir desde factores económicos a aspectos relacionados com a comodidade do paciente e rapidez de realização dos procedimentos se consegue emergir num mercado tão rigoroso como o de diagnóstico médico.

Este estudo emerge das referidas necessidades e apresenta como objectivo a avaliação da técnica ARFI em contexto clínico. A técnica ARFI tem aplicações que vão desde a quantificação da rigidez hepática[6-15], à quantificação da rigidez da mama[16], próstata[17] ou tiróide[18]. Neste caso tem-se o objectivo particular de caracterizar a rigidez hepática em crianças saudáveis, para que posteriormente se possa avançar para avaliação de fibrose hepática na população infantil.

Adicionalmente, este estudo assume especial relevância ao olharmos para os valores de prevalência e incidência de patologias hepáticas um pouco por todo o mundo. Estima-se que nos Estados Unidos cerca de 400 000 pessoas sofram de cirrose, mais de 4 milhões tenham anticorpos indicadores de hepatite C, 750 000 tenham hepatite B e mais de 1 milhão sofra de hemacromatose. Mais ainda, na Europa, 0.1% da população é afectada por cirrose o que corresponde a 14 a 26 novos casos por cada 100 000 habitantes por ano e o carcinoma hepatocelular é responsável por cerca de 47 000 mortes por ano.

No que diz respeito à população infantil contabilizam-se aproximadamente 15000 hospitalizações por ano devidas a patologias hepáticas, nos Estados Unidos. Em neonatais estima-se que a incidências destas patologias seja de 1 em 2500 e 1 em cada 250 crianças encontra-se infectada pelo vírus da hepatite C. Estes factos apoiam a necessidade de implementação de novos métodos de diagnóstico para doenças de foro hepático.[19-21]

1.2 Apresentação do projecto

A realização deste projecto tem como objectivo o estudo da técnica ARFI na avaliação hepática, em particular na caracterização da rigidez hepática em crianças saudáveis, de forma a obter um conjunto de valores referência que possa ser usado posteriormente na avaliação de fibrose hepática em crianças.

Pretende-se com este estudo, e com base nos resultados obtidos, apoiar a implementação e introdução no fluxo de trabalho clínico desta inovadora técnica em vários prestadores de cuidados de saúde a nível nacional.

O estudo será delineado no sentido de cumprir os objectivos antes enunciados, sendo que para isso se adoptarão metodologias que permitam avaliar o impacto de diversos factores nas medições obtidas com a tecnologia ARFI, nomeadamente a influência do lobo hepático em que se faz a medição, a profundidade da mesma, a localização da sonda e o género ou faixa etária da criança. A avaliação destes factores é de extrema importância uma vez que, para apoiar a introdução desta técnica no fluxo de trabalho clínico, é necessário que se estabeleçam padrões de uso da mesma. Nesse sentido surge a necessidade de averiguar se os resultados obtidos não divergem com as características anatómicas e fisiológicas dos pacientes, sendo essa a razão pela qual se avalia os factores sexo, idade e lobo hepático; avaliar aspectos clínicos como a forma de posicionamento da sonda durante a realização do exame e avaliar características técnicas do equipamento razão pela qual se avalia o factor profundidade cujos resultados dependerão da interacção dos pulsos de força da radiação acústica com o tecido biológico após percorrem diferentes distâncias.

O projecto é realizado em meio empresarial na Siemens S.A., Sector Healthcare, nas instalações de Lisboa e em parceria com o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC), em particular com o Departamento de Radiologia do Hospital Pediátrico de Coimbra com a colaboração da Dr^a. Maria José Noruegas.

1.3 Plano de Trabalho

O plano de trabalho deste projecto encontra-se dividido em três etapas distintas: Revisão Teórica, Desenvolvimento do Estudo Clínico e Sistematização Final, sendo que cada uma destas etapas abrange por sua vez um conjunto específico de tarefas a realizar.

Na etapa inicial de Revisão Teórica pretende-se a revisão de conceitos teóricos e fundamentos físicos e tecnológicos relativos à ultrasonografia, à elastografia e à técnica ARFI, bem como a avaliação do estado da arte na aplicação clínica do ARFI.

Na etapa de Desenvolvimento do Estudo Clínico pretende-se efectuar o acompanhamento de casos clínicos e definir a metodologia de análise estatística dos dados, bem como de aquisição e

estruturação dos mesmos. Pretende-se, ainda nesta fase, realizar a recolha, sistematização e análise de dados.

Por fim, na etapa de Sistematização Final pretende-se a conclusão da documentação que suporta o estágio de mestrado, nomeadamente dissertação de mestrado e documentação associada ao estudo clínico.

Apresenta-se no Anexo 1 o cronograma que resume as etapas de trabalho deste projecto.

1.4 Contribuições do trabalho

O sucesso deste estudo trará mais-valias na utilização da tecnologia ARFI na caracterização da rigidez hepática na população infantil. Conhecendo os valores de velocidade de propagação de *shear waves* e todo o comportamento desta técnica associada a crianças e adolescentes saudáveis, torna-se possível, para medições hepáticas com tecnologia ARFI, identificar a presença ou não de patologia no fígado. Este estudo potencia ainda estudos futuros que permitam aferir, em estados patológicos, sobre o grau exacto de fibrose hepática no paciente. Este estudo apresenta ainda elevada importância na medida em que existe, sobre esta técnica, reduzida informação e estudos relativos à população infantil.

Desta forma, é expectável que este estudo venha a contribuir para um melhor conhecimento da aplicabilidade da técnica ARFI, potenciando um aumento da sua inclusão a nível do *workflow* clínico.

1.5 Apresentação da Empresa

A Siemens está em Portugal há mais de 105 anos, sendo líder no fornecimento de soluções de engenharia nos sectores de Indústria, Energia, Saúde e Infra-estruturas & Cidades. Com cerca de 2000 colaboradores, duas unidades de produção e numerosas parcerias com o meio académico, a empresa desempenha um papel activo no desenvolvimento económico do país.

O Sector Energy é líder mundial no fornecimento de toda a gama de produtos, serviços e soluções para a produção de energia em centrais termoelectricas, aproveitamento de energias renováveis, transmissão de energia e ainda tecnologias nas áreas da extracção, conversão e transporte de petróleo e gás.

O Sector Industry é um dos maiores fornecedores mundiais de produtos e soluções inovadoras e ecológicas para clientes industriais. Com uma gama completa de tecnologias de automação, soluções de software inteligente, vasta experiência industrial e serviços integrados complexos, o Sector promove a produtividade, eficiência e flexibilidade dos nossos clientes e, ao mesmo tempo, a reforça a sua competitividade.

Com um portefólio que inclui soluções de mobilidade integrada, sistemas de automação e de segurança para edifícios, equipamento de distribuição de energia, aplicações de rede eléctrica inteligente e produtos de baixa e média tensão, o novo Sector Infrastructure & Cities oferece tecnologias sustentáveis para centros metropolitanos e infra-estruturas urbanas em todo o mundo.

O Sector Healthcare é um dos maiores fornecedores mundiais na indústria dos cuidados de saúde e líder em sistemas de imagiologia, diagnósticos laboratoriais, tecnologia de informação médica e aparelhos auditivos. É a primeira empresa a nível mundial a oferecer um portefólio integrado de tecnologia que permite responder a todas as fases do ciclo de cuidados de saúde, disponibilizando produtos e soluções para todo o tipo de cuidados ao paciente - desde a prevenção e diagnóstico precoce a situações de pós-tratamento. Ao otimizar os procedimentos clínicos associados às mais importantes condições clínicas, permite tornar os cuidados de saúde mais rápidos, melhores e mais rentáveis.

Em Portugal, o Sector Healthcare da Siemens é um dos líderes de mercado na área da saúde, reconhecido pelas suas competências, *know-how* e força de inovação em diagnóstico e tecnologias terapêuticas, assim como engenharia de conhecimento, incluindo tecnologias de informação, integração de sistemas e serviços de consultoria.

Nos últimos anos, o Sector Healthcare da Siemens tem promovido uma estratégia de contacto e parceria com a Comunidade Académica e Científica em Portugal, no sentido da criação de uma rede de conhecimento e parcerias estratégicas que potenciem a inovação, a investigação e o desenvolvimento (IDI) na área da Saúde.[22]

2 Conceitos Teóricos

2.1 Conceitos Tecnológicos

2.1.1 Ultra-sonografia

Na área médica, a ultra-sonografia é uma tecnologia que permite obter imagens de tecidos, tendo por base as propriedades acústicas do corpo humano, a geração de ultra-sons e a medição de ecos.

Os ultra-sons são ondas sonoras longitudinais com frequências superiores às detectadas pelo ouvido humano, desde cerca dos 20 kHz até vários MHz. Geralmente, na prática clínica, a gama de ultra-sons usados varia entre 1 e 20 MHz de forma a estabelecer um correcto equilíbrio entre a frequência e a profundidade de penetração.[23] Quanto maior for a frequência do ultra-som, maior será a resolução obtida na imagem. Estas ondas têm ainda a capacidade de atravessar meios sólidos, líquidos e gasosos sendo por isso adequadas para penetrar no corpo humano. Além disso são caracterizadas por terem uma velocidade de propagação e impedância acústica muito bem definida.

Por sua vez, no corpo humano cada tecido possui propriedades estruturais distintas que lhe conferem diferentes impedâncias acústicas. Sempre que uma onda ultra-sonográfica interage com a interface entre dois tecidos com propriedades diferentes pode sofrer uma reflexão,

designada eco. Quanto maior for a diferença de impedância entre os meios, maior será o eco produzido, pois é maior a percentagem de feixe reflectido.[24-25]

Relativamente à forma como o ultra-som é gerado, bem como o mecanismo de detecção do eco, faz-se uso de um transdutor integrado na sonda ultra-sonográfica. Estes transdutores são compostos por cristais piezoeléctricos, material que apresenta a propriedade de converter energia eléctrica em energia mecânica e vice-versa. Em termos técnicos, aplica-se ao cristal uma diferença de potencial (com determinada frequência) e este, quando sujeito a este estímulo, vibra e gera ultra-sons. Os ultra-sons emitidos são direccionados ao longo de uma trajectória linear e através do cálculo do intervalo de tempo que decorre desde a emissão do ultra-som até à chegada do seu eco, consegue estimar-se a localização do tecido que provocou a reflexão da onda. A detecção do eco é efectuada pelo mesmo transdutor que, ao receber as vibrações provocadas pelo eco do ultra-som, as converte em impulsos eléctricos, posteriormente processados e convertidos em imagens digitais.[26]

Quanto à obtenção de imagens pode ser feita em quatro modos diferentes: Modo A que apenas dá indicação das profundidades das estruturas; Modo M para estudo de estruturas móveis; Modo Doppler para aferir sobre as velocidades das estruturas móveis; Modo B ou Modo Brilho para a obtenção de imagens bidimensionais que traduzam a intensidade dos ecos recebidos. As imagens obtidas em Modo Brilho são as mais utilizadas nas aplicações que serão abordadas no decorrer do projecto. Nestas imagens tem-se a representação das intensidades dos ecos recebidos, feita através de uma escala de cinza. O branco evidencia intensidades máximas e o preto intensidades mínimas.[27] Estas diferenças de intensidades ocorrem uma vez que, conforme a densidade e as estruturas dos meios que compõem as interfaces, a atenuação e mudança de fase do feixe é maior ou menor, podendo esta atenuação ser quantificada e convertida numa escala de cinza ou brilho.

As complicações associadas à análise deste tipo de imagens ocorrem devido à enorme quantidade de interfaces entre os tecidos e à imensa variabilidade estrutural dos mesmos. Quando a zona de interesse a analisar contém diversas interfaces dispersoras podem surgir manchas escuras na imagem que irão comprometer a sua qualidade.[25,28]

2.1.2 Elastografia

A ultra-sonografia, como referido anteriormente, permite aferir sobre a profundidade das estruturas em estudo e a construção de imagens que reflectam a intensidade dos ecos recebidos traduzidos numa escala de brilho. Uma outra vertente da utilização dos sinais recebidos em modo-B surge na elastografia, uma técnica ultra-sonográfica que possibilita a avaliação em tempo real e a cores da elasticidade dos tecidos, proporcionando uma melhor localização e delimitação de lesões.

Está comprovado que as patologias levam a alterações estruturais nos tecidos, modificando a sua elasticidade e, em geral, aumentando a sua rigidez.[29] Desta forma, a avaliação e visualização da elasticidade dos tecidos proporciona uma ferramenta importante na avaliação clínica e pode ser facilmente utilizada como complemento ao diagnóstico em ultra-sonografia. Este facto constituiu um importante avanço na tecnologia ultra-sonográfica uma vez que determinadas lesões podem não possuir características que sejam identificáveis num exame ultra-sonográfico padrão, como é o caso de tumores na mama ou na próstata, mas a sua diferença de rigidez permite a sua diferenciação num exame de elastografia, tornando-se este um exame adequado e fiável.[30]

O ancestral da elastografia na prática clínica é uma das mais antigas técnicas de identificação de lesões, é a palpação.[31] O aparecimento da elastografia vem preencher algumas das lacunas que esta técnica apresenta, nomeadamente a impossibilidade de analisar estruturas mais profundas no corpo ou de menores dimensões. A palpação apenas permite avaliar o estado de rigidez de estruturas mais superficiais e com tamanhos consideráveis, pois estruturas mais pequenas e profundas acabam por passar despercebidas entre os tecidos envolventes.

De forma muito geral, a tecnologia associada à elastografia envolve a aplicação de pressões estáticas na zona a examinar e obtenção de sinais em modo B antes e depois da aplicação da compressão. Dessa análise obtêm-se elastogramas, imagens que mostram uma estimativa da rigidez local da zona observada e são obtidas através do processamento, por correlação cruzada, dos sinais obtidos antes e durante a compressão aplicada.[32]

2.1.3 Princípios físicos

Introduzem-se, neste subcapítulo, os conceitos básicos necessários à compreensão das técnicas anteriormente descritas e das que serão futuramente mencionadas.[33]

2.1.3.1 Elasticidade

A elasticidade é uma propriedade física dos materiais que lhes permite regressar à sua forma original após serem expostos a uma força que lhes cause uma deformação.

A relação entre a deformação sofrida pelo material e a tensão a que é sujeito está contemplada na lei de Hooke que estabelece que quando um material é sujeito a uma tensão (força aplicada por unidade de área), este sofre uma deformação proporcional à tensão aplicada. A deformação em causa, e , corresponde à variação longitudinal que o corpo sofre e pode ser expressa pela equação (2.1):

$$e = \frac{\Delta l}{l_0} \quad (2.1)$$

onde:

Δl é a variação de comprimento sofrida pelo material,

l_0 é o comprimento inicial do material.

2.1.3.2 Módulo de elasticidade

O módulo de elasticidade descreve matematicamente a tendência de deformação elástica de um material. O módulo de elasticidade de um material pode definir-se como o declive da curva que descreve a dependência entre a tensão aplicada e a deformação provocada, tendo em conta a região de deformação elástica da curva. Materiais mais rígidos terão módulos de elasticidade mais elevados.

Dependendo da forma como a tensão é aplicada e como a deformação é medida, diversos tipos de módulos de elasticidade podem ser definidos. Consideraremos ao longo desta dissertação dois módulos principais:

Módulo de Young (E) – descreve a tendência de deformação de um objecto num determinado eixo, se as forças aplicadas ao longo desse eixo têm orientações opostas e é descrito pela equação (2.2):

$$E = \frac{\sigma}{e} \quad (2.2)$$

em que:

E é o módulo de Young medido em Pascal,

σ é a tensão aplicada medida em pascal,

e é a deformação elástica longitudinal.

O módulo de Young pode alternativamente ser dado pela equação (2.3):

$$E = \frac{F/A}{\Delta l/l_0} \quad (2.3)$$

em que:

F é a força medida em Newtons,

A é a área da secção através da qual é exercida a tensão medida em m^2 ,

Δl é a variação do comprimento medido em metros,

l_0 é o comprimento inicial medido em metros.

Módulo de Cisalhamento (G) – descreve a tendência de um objecto mudar de forma e manter o volume, quando a tensão é provocada por forças opostas num plano paralelo. O módulo de cisalhamento é descrito pela equação (2.4):

$$G = \frac{F/A}{\Delta x/h} \quad (2.4)$$

em que:

G é o módulo de cisalhamento medido em Pascal,

F/A é a tensão de cisalhamento medida em Pascal,

$\Delta x/h$ é a deformação.

O módulo de elasticidade não deve ser confundido com a rigidez. O módulo de elasticidade é uma propriedade do material, que por sua vez apresenta certa estrutura. A rigidez é uma propriedade da estrutura e depende do tipo de material, da sua forma e limites.

Em tecidos biológicos, o módulo de Young é muito superior ao módulo de Cisalhamento. Isto explica-se pelo facto de as mudanças de volume associadas a tração requererem forças muito maiores que as necessárias para a compressão de cisalhamento. Nestas condições pode-se estabelecer uma relação simples entre o módulo de Young e o módulo de Cisalhamento apresentada na equação (2.5):

$$E = 3. G \quad (2.5)$$

Uma forma de avaliar a elasticidade dos tecidos tem por base a velocidade de propagação das ondas nos tecidos, visto que esta velocidade depende das propriedades do meio onde a onda se propaga.

Para ondas acústicas a velocidade de propagação, v_p , dependerá da densidade do meio e do seu módulo de elasticidade e é dada pela equação (2.6):

$$v_p = \sqrt{\frac{K}{\rho}} \quad (2.6)$$

em que K representa o módulo de elasticidade.

Caso o material seja sujeito a forças de cisalhamento, a velocidade das correspondentes ondas de propagação, v_s , será dada pela equação (2.7):

$$v_s = \sqrt{\frac{G}{\rho}} \quad (2.7)$$

em que G é o módulo de cisalhamento.

Fazendo uso da equação (2.5) da equação (2.7) conclui-se facilmente a equação (2.8):

$$E = 3. \rho. v_s^2 \quad (2.8)$$

Desta forma, o valor do módulo de Young pode ser obtido a partir da velocidade das ondas de cisalhamento (também designadas por *shear waves*). Isto constitui a base do desenvolvimento de métodos quantitativos para a avaliação da elasticidade dos tecidos.

Uma das formas de efectuar estas medidas é com base na diferença de velocidades entre ondas longitudinais e *shear waves*, podendo-se acompanhar a propagação das últimas com feixes longitudinais de ultra-sons.

Pode então concluir-se que a elasticidade de um meio pode ser descrita de forma qualitativa ou quantitativa. Pode-se avaliar a deformação provocada no meio por aplicação de forças de compressão tendo-se neste caso medidas qualitativas da elasticidade, através da deformação dos tecidos, como será visto de seguida; ou pode medir-se a velocidade das *shear waves* e determinar assim o módulo de elasticidade que dará uma medida quantitativa da elasticidade.

2.1.4 Método qualitativo - Elastografia Convencional

Na elastografia convencional, quando tecidos com maiores módulos de elasticidade são sujeitos a forças semelhantes a tecidos com menor módulo de elasticidade, os primeiros vão deformar menos. Assim, quando um meio elástico é comprimido com uma tensão axial constante, todos os pontos desse meio suportam uma deformação longitudinal, cujo principal componente é orientado segundo o eixo de compressão. Se um ou mais tecidos que constituem esse meio tiverem rigidez diferente, irão sofrer diferentes deformações. A deformação longitudinal é estimada analisando sinais ultra-sonográficos obtidos com equipamentos convencionais em modo-B.

A região de interesse é analisada antes da aplicação da compressão e um conjunto de ecos apropriado é digitalizado e a informação armazenada (figura 2.1a). Posteriormente é aplicada uma força, na mesma zona, que produzirá pequenas deformações elásticas lineares no tecido (figura 2.1b), sendo adquirido novamente um conjunto de ecos para análise.[29,31]

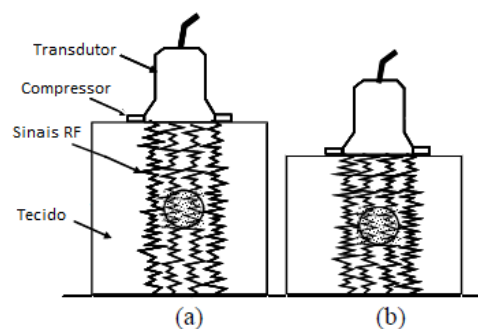


Figura 2.1 – Obtenção de sinais ultra-sonográficos antes (a) e após (b) compressão na zona.[33]

De entre as duas sequências de ecos obtidas, pares de sinais que correspondam à mesma direcção são subdivididos em pequenas janelas de tempo de forma a serem comparados usando técnicas de correlação cruzada. Para cada direcção de propagação e para cada foco do eco na direcção considerada determina-se a diferença entre a velocidade de propagação da onda de ultra-sons nas duas situações consideradas (ver figura 2.2). Desta forma, a deformação pode ser

expressa como variação dos tempos de chegada dos ecos antes e durante a compressão e essa relação é dada pela equação (2.9)[34]:

$$\varepsilon = \frac{\text{del}(t)}{t_i} \quad (2.9)$$

em que:

$\text{del}(t)$ é a variação dos tempos de chegada dos ecos antes e durante a compressão,

t_i é distância temporal inicial.

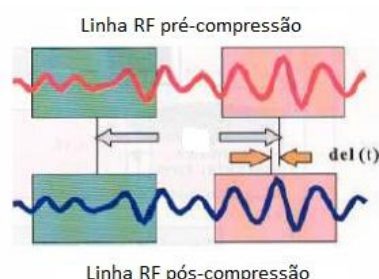


Figura 2.2 – Comparação entre os sinais RF antes da compressão e após a compressão.[33]

Desta forma temos conhecimento da deformação sofrida pelos tecidos e finalmente, conhecendo a tensão aplicada, podemos determinar o módulo de elasticidade que nos dará a indicação da rigidez no local.[35]

A principal dificuldade neste processo é estimar correctamente o valor de tensão aplicado em cada exame ultra-sonográfico individual, levando a que na prática o exame de elastografia se baseie apenas nos valores de deformação. No entanto a deformação não é, ao contrário do módulo de Young, uma propriedade característica dos tecidos o que constitui uma limitação para esta técnica.[31]

2.1.5 Métodos quantitativos – Elastografia com uso de *Shear Waves*

Os métodos elastográficos quantitativos baseiam-se na produção, acompanhamento do percurso e detecção de ondas de *shear waves*. Ao contrário das ondas longitudinais em que a oscilação das partículas ocorre na mesma direcção que a propagação das ondas, nas *shear waves* a oscilação das partículas ocorre perpendicularmente á propagação da frente de onda.

Estas técnicas fornecem alta resolução e informação sobre a elasticidade dos tecidos como demonstrado anteriormente na equação (8). Existem 2 tipos distintos de métodos elastográficos quantitativos, consoante as *shear waves* provenham de vibrações mecânicas ou de forças de radiação acústica.[36]

Em qualquer dos casos, após a produção das *shear waves* e à medida que as ondas se propagam, há deslocamento de tecidos. Esses deslocamentos causam mudanças no padrão de ecos ao longo do tempo, e podem ser monitorizados.[37]

2.1.5.1 ARFI

A técnica ARFI é o método elastográfico quantitativo no qual as *shear waves* são resultado da aplicação de forças de radiação acústica.

A força de radiação acústica é um fenómeno associado à propagação de ondas acústicas em meios atenuantes e essa atenuação é um fenómeno dependente da frequência da radiação.[38-39] Esta dependência advém do facto de, com o aumento da frequência, o tecido não responder de forma suficientemente rápida às transições positivas e negativas da onda. Por esta razão pode-se dizer que o movimento do tecido não está em fase com a onda e por esta razão há deposição de energia e transferência de momento, na direcção de propagação da onda, para o tecido. A transferência de momento gera uma força capaz de provocar deslocamentos no tecido, cuja escala de tempo em que ocorre é bastante mais lenta e possível de ser monitorizada.

Esta interacção do som com o tecido pode ser usada para se obter informação adicional acerca do mesmo, que numa imagem de ultra-som convencional não se conseguiria obter. A magnitude, localização, extensão espacial e duração do pulso acústico são factores que podem ser controlados, de forma a conseguir-se extrair a informação pretendida relativa ao tecido.

Resumindo, o ARFI possibilita a utilização de forças de radiação acústica que causem deslocamentos em tecidos, centrados na região de interesse. Estes deslocamentos propagam-se no tecido sob a forma de *shear waves* e sistemas de ultra-sons podem ser usados para monitorizar a sua propagação. Esta técnica foi inicialmente proposta por Sarvazyan e desde então diversos grupos têm vindo a estudá-la.[6-17]

O Acuson S2000 é o sistema de ultra-sons da Siemens que implementa as técnicas baseadas na força de radiação acústica.

A imagiologia ligada à ARFI implica a transmissão de pulsos de ultra-sons com intensidade aproximada à de diagnóstico para que se tenha uma linha de comparação. Posteriormente envia-se, através do mesmo transdutor, o pulso acústico ou pulso de arrastamento, seguido de uma série de pulsos de ultra-sons semelhantes ao primeiro. Estes pulsos são usados para acompanhar e controlar os deslocamentos causados nos tecidos.[38,40,41] A resposta do tecido é observada em modo B e é possível visualizar também a velocidade das *shear waves*. Esta velocidade é proporcional à raiz quadrada do módulo de elasticidade e por isso depende da rigidez dos tecidos (ver equação 2.8). Portanto, esta técnica utiliza ondas ultra-sónicas de diferentes intensidades para comprimir tecidos e observar o seu comportamento dinâmico devido à acção

da força da radiação acústica. Esta tecnologia é referenciada pela Siemens como “Virtual Touch Tissue Quantification”. [23,42]

O “Virtual Touch Tissue Quantification” permite uma abordagem tanto qualitativa como quantitativa da técnica ARFI.

Na abordagem qualitativa adquire-se um mapa de dados relativos à rigidez dos tecidos numa ROI – um elastograma. Esta informação é calculada examinando deslocamentos relativos nos tecidos, que resultam da acção da força do pulso acústico. No elastograma, a elasticidade está discriminada numa escala de brilho ou numa escala de cores. Lado a lado são apresentadas duas imagens, uma imagem de ultra-sons convencional em modo B e o elastograma da região de interesse seleccionada.

Na abordagem quantitativa, o objectivo passa por medir a velocidade das *shear waves* pois, como referido anteriormente, este valor permite uma caracterização directa da elasticidade dos tecidos e, consequentemente, da sua rigidez.

As *shear waves* são geradas e propagam-se perpendicularmente ao pulso que causa a deformação dos tecidos, e ao contrário das ondas longitudinais, não interagem com o transdutor. As *shear waves* são atenuadas 10000 vezes mais rápido que as ondas convencionais e por essa razão requerem equipamentos de medida muito mais sensíveis. A velocidade destas ondas mede-se determinando a posição da frente de onda e a correlação dessa posição com o tempo decorrido entre medições consecutivas. A frente de onda é detectada por feixes de ultra-sons que são transmitidos continuamente até a detecção estar concluída (ver figura 2.3).

A região de interesse é previamente escolhida e localizada com uma imagem convencional de ultra-sonografia. O pulso acústico é aplicado na ROI escolhida e as *shear waves* induzidas propagam-se ao longo dessa região. A localização dos picos das *shear waves* ao longo do tempo garante a precisão e reprodutibilidade da técnica. [43]

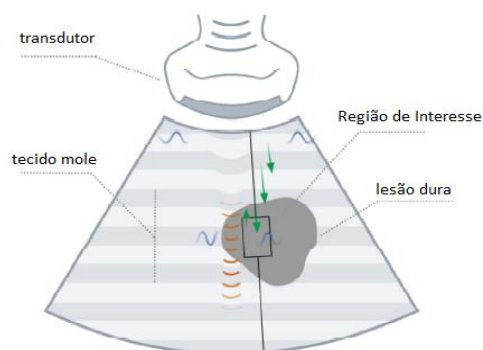


Figura 2.3 – Forma de funcionamento da tecnologia ARFI. O Virtual Touch Tissue Quantification utiliza pulsos de radiação acústica (cor-de-laranja) para gerar shear waves (azul) na região de interesse considerada. Quando um pulso convencional (verde) interage com a shear

wave esta é detectada e localizada. Dessa forma, detectando posições sucessivas da onda, é possível determinar a velocidade de propagação da mesma.[33]

Para que o software forneça um valor de velocidade de propagação das *shear waves* é necessário que este consiga localizar no mínimo 5 pontos da onda. Caso não seja possível a localização de um número mínimo de pontos, o valor de velocidade não é fiável e não é apresentado pelo software.

2.2 Conceitos Clínicos

2.2.1 Fígado - Aspectos Anatômicos

A anatomia básica do fígado é simples, embora este seja um órgão muito complexo e rico em particularidades.[44] É a maior glândula do corpo humano e apresenta uma cor castanha avermelhada. Localiza-se na cavidade abdominal, no hipocôndrio direito, por baixo do diafragma, lateralmente ao estômago, acima do pâncreas e anteriormente à vesícula biliar. A margem inferior do lobo direito do fígado apresenta um íntimo contacto com o intestino grosso.

O fígado é constituído por um total de quatro lobos hepáticos: dois lobos hepáticos principais, o lobo direito e o lobo esquerdo, que se encontram separados entre si pelo ligamento falciforme, e dois lobos hepáticos menores, o lobo caudado e o lobo quadrado.

Através de uma vista anterior apenas é possível observar os lobos principais, sendo o lobo direito de dimensões muito superiores comparativamente ao lobo esquerdo. Na ligação entre o fígado e o diafragma há dois ligamentos: o triangular e o coronário.

Este órgão é irrigado principalmente pelas artérias hepáticas e é drenado pela veia cava inferior e pela veia porta, sendo a segunda a principal via de comunicação do fígado com o corpo.

Os hepatócitos constituem a unidade estrutural do fígado, apresentando-se como estruturas hexagonais compostas por células hepáticas e constituindo cerca de 2/3 da sua massa.

2.2.2 Fígado – Funções hepáticas

O fígado recebe cerca de 25% do débito cardíaco total, desta forma é-lhe permitido realizar diversas funções, funções essas vitais e essenciais à manutenção da homeostasia corporal.[45] Essas funções são, nomeadamente: a produção de bÍlis, essencial para a digestão e eliminação de gorduras; a bio-transformação dos alimentos; a transformação de nutrientes absorvidos pelo intestino delgado, de modo a permitir que os mesmos possam ser utilizados pelas várias estruturas teciduais; a fagocitose de glóbulos vermelhos e brancos, que permite a renovação dos

constituintes sanguíneos; a síntese de novos componentes, como proteínas sanguíneas; a desintoxicação do organismo, através da eliminação de elementos tóxicos e drogas; o armazenamento de gorduras, vitaminas e minerais que possibilitam também a regulação dos níveis de açúcar no sangue; a produção de calor.

2.2.3 Fígado - Patologias hepáticas

Quando se trata de patologias hepáticas existem vários sintomas e sinais típicos que variam entre icterícia, fadiga, náuseas, vômitos, mal-estar geral, anorexia, prurido, dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia, distensão abdominal, hemorragia intestinal, entre outros.

Em particular, as doenças hepáticas crônicas caracterizam-se por se prolongarem por mais de seis meses e a sua existência está associada à formação de fibrose. A fibrose corresponde ao processo de cicatrização não uniforme do fígado, e caracteriza-se pela deposição de matriz extracelular nas regiões lesadas. A progressão destas patologias conduz a uma crescente acumulação de matriz extracelular que promove a formação de cicatrizes fibrosas e conduz à distorção da arquitetura hepática. Finalmente em estados avançados de fibrose aparecem nódulos, consequentes da morte dos hepatócitos, que conferem ao fígado uma superfície rígida e nodular com uma coloração amarela acastanhada – o que se designa por cirrose.

A consequência clínica mais grave das doenças hepáticas será a insuficiência hepática que pode resultar na destruição hepática súbita e maciça, mas sem cirrose, ou de uma lesão progressiva do fígado que origine uma cirrose. Na grande maioria dos casos de insuficiência hepática acentuada, o transplante de fígado é a única solução.

Como consequência frequente da cirrose tem-se também o carcinoma hepatocelular primário considerado, em 2008, o sexto tipo de cancro mais diagnosticado, registando-se nesse ano o aparecimento de 748 mil novos casos, e a terceira causa de morte por cancro em todo o mundo, tendo nesse ano sido responsável por 696 mil mortes. Cerca de 90% dos carcinomas hepáticos aparecem sobrepostos a uma cirrose e, portanto, todas as formas de cirrose são factores de risco para hepatocarcinoma.[46-47]

Em crianças não é comum o aparecimento de doenças hepáticas crônicas, mas quando estas patologias surgem, abrangem um amplo espectro de doenças que vão desde malformações a doenças virais, metabólicas, genéticas, vasculares e auto-imunes. Todas estas doenças podem complicar-se na presença de fibrose assim como na presença de hipertensão portal, apresentando a maior parte potencial de evolução para cirrose. A sua classificação é feita de acordo com o grau de obstrução do fluxo portal.[48-49] Pensa-se que a principal causa da doença hepática na população pediátrica esteja relacionada com os aumentos verificados, ao longo da última década, nas taxas de peso excessivo e obesidade.[50-51]

Tendo em conta a diversidade das funções desempenhadas pelo fígado é natural que uma disfunção hepática grave atinja praticamente todos os órgãos. A circulação hiperdinâmica e o desequilíbrio entre vasoconstritores, vasodilatadores e outros mediadores metabolizados ou sintetizados pelo fígado terão consequências em praticamente todos os sistemas fisiológicos.

Assim, e apesar de o fígado ser um órgão com alta capacidade regenerativa que permite a recuperação completa após lesão hepática aguda grave, a longo prazo, a função hepática, quando sujeita a uma lesão crónica, geralmente responde com um processo que leva à cirrose hepática. Estes processos são quase sempre irreversíveis e podem traduzir-se em inúmeras complicações incompatíveis com a vida. Por esta razão torna-se essencial o diagnóstico e tratamento precoces das lesões hepáticas, possibilitando uma adequada implementação de medidas de controlo e tratamento, já que nessa fase a lesão pode ser totalmente recuperável.

O presente projecto vem de encontro a essa necessidade e à necessidade de preencher algumas lacunas e complementar diagnósticos das técnicas existentes na actualidade para esse efeito.

3 State-of-the-art

Neste capítulo pretende-se expor a forma como a avaliação e diagnóstico das doenças hepáticas são feitas na actualidade, e fazer ainda uma breve revisão de alguns dos estudos clínicos e respectivos resultados amplamente relacionados com a abordagem clínica do projecto que aqui se encontra em desenvolvimento.

No que diz respeito à avaliação e diagnóstico de doenças hepáticas, a biópsia ainda é considerada o *gold standard*. Esta técnica consiste no acto médico que permite obter, por processos cirúrgicos, uma amostra de tecido vivo a fim de se poder efectuar o estudo histológico, bioquímico, microbiológico ou imunológico para obtenção de um diagnóstico.

Apesar de, como já foi dito, esta técnica ser ainda o *gold standard*, nos últimos anos têm sido desenvolvidos métodos não-invasivos que pretendem substituir este procedimento.[52]

De facto, existem diversas desvantagens associadas à biópsia. Estudos demonstram que há variabilidade intra e interoperador na atribuição dos estágios de fibrose numa mesma amostra[53-54] e também que existe uma grande variabilidade de amostras[55], isto associado ao facto de a amostra recolhida representar apenas cerca de 1/50000 do fígado resulta em que por vezes a informação recolhida seja insuficiente para um bom diagnóstico. Geralmente as cicatrizações estão distribuídas irregularmente pelo fígado e, portanto a correcta avaliação do paciente está directamente dependente do tamanho e do local de recolha da amostra.

Este procedimento é ainda, para muitos pacientes, um processo traumatizante, facto que, aliado ao carácter invasivo da técnica, impossibilita avaliações periódicas regulares de certas lesões que mereceriam esse esforço.

Finalmente e sendo esta a maior desvantagem da biopsia, em alguns casos, verifica-se a necessidade de hospitalização dos pacientes sujeitos à mesma.[56-57]

Os métodos não invasivos surgem neste contexto apresentando vantagens óbvias como por exemplo, serem melhor tolerados pelos pacientes e permitirem obter diagnósticos praticamente imediatos.

No ramo da imagiologia, a ultra-sonografia tem mostrado imenso potencial no desenvolvimento de técnicas capazes de substituir a biopsia na avaliação hepática, destacando-se a elastografia transitória (TE) e mais recentemente a técnica de impulso de força de radiação acústica (ARFI).[52,58]

Em relação à eficiência destas técnicas na avaliação dos estágios de fibrose ambas as técnicas mostram desempenhos semelhantes e resultados altamente correlacionados com os resultados obtidos por biopsia, tendo-se em ambos os casos melhores prestações na avaliação de estágios mais avançados de fibrose.[52,59,60] Contudo a técnica TE apresenta algumas limitações, nomeadamente a ineficácia na análise de pacientes obesos, os custos associados aos equipamentos, o facto de não ser viável na presença de ascites e de ser influenciada pelo nível de aminotransferases.[61]

Em contrapartida, na técnica ARFI o software utilizado pode ser integrado nas máquinas de ultra-som existentes nos hospitais, minimizando-se assim custos; permite realizar elastografia em tempo real, é viável mesmo em pacientes com ascites, apresenta bons resultados na avaliação da fibrose em pacientes com hepatite crónica B e C e os resultados para pacientes com NASH revelam-se promissores.[43]

Tendo em conta todas as potencialidades apresentadas por esta técnica, diversos estudos têm sido realizados de forma a avaliar a fiabilidade e reprodutibilidade da mesma e a apoiar o aumento do uso desta técnica a nível do workflow clínico.

Apresenta-se de seguida na tabela 3.1, os resultados de alguns estudos que ambicionam quantificar de forma concreta as variações das velocidades das *shear-waves* na presença de patologias hepáticas.

Tabela 3.1 – Resumo dos estudos e respectivos resultados sobre influência de determinadas patologias nas medições obtidas com ARFI.

Grupo de investigação	N.º pacientes	Factor a considerar		Conclusão do estudo
Rifai <i>et al.</i>[15]	23 Pacientes Saudáveis;	Saudável	1,10 m/s	O tipo de patologia influencia o valor da medição.
	70 Pacientes com Hepatite;	Hepatite	1,33 m/s	
	29 Pacientes com Cirrose.	Cirrose	2,92 m/s	
Lupsor <i>et al.</i>[58]	112 pacientes com Hepatite C	Estágio de Fibrose	Cut-off	Aumento significativo da velocidade das <i>shear-waves</i> com o aumento do estágio de fibrose.
		F0	1,19 m/s	
		F0, F1	1,34 m/s	
		F0, F1, F2	1,61 m/s	
Fierbinteanu-Braticevici <i>et al.</i>[62]	74 pacientes com Hepatite C	F0, F1, F2, F3	2 m/s	Aumento significativo da velocidade das <i>shear-waves</i> com o aumento do estágio de fibrose; elevada correlação da técnica ARFI com a biopsia, boa sensibilidade e excelente especificidade.
		Estágio de Fibrose	Cut-off	
		F0, F1	1,19 m/s	
		F0, F1, F2	1,22 m/s	
		F0, F1, F2, F3	1,54 m/s	
		F0, F1, F2, F3, F4	1,94 m/s	

No entanto, para que se possa avaliar correctamente as patologias hepáticas, é necessário começar por conhecer os valores que caracterizam pacientes saudáveis. Existem neste momento algumas referências a valores para indivíduos adultos saudáveis, valores esses apresentados na tabela 3.2 com uma breve referência aos estudos que lhes deram origem. Estes estudos contemplam ainda a avaliação de factores como a idade, o género, o posicionamento da sonda e o lobo hepático na técnica ARFI e as possíveis implicações que estes factores possam ter nas velocidades de propagação medidas.

Tabela 3.2 – Resumo dos estudos, e resultados obtidos nos mesmos, sobre rigidez hepática em adultos saudáveis.

Grupo de Investigação	N.º Pacientes	Velocidade média das <i>shear waves</i> (VMS)	Sobre o estudo
Horster et al.[63]	68 voluntários	1,19 m/s (intervalo: 0,77 – 1,63)	Comprovou-se que o género, a idade e a abordagem mediante a qual se faz a medição não têm influência nos valores obtidos.
Son et al.[13]	108 voluntários	1,07±0,11 m/s	Relata a não existência de variações estatisticamente significativas entre géneros, diferentes faixas etárias e indivíduos com diferente massa corporal.
Popescu et al. [12]	76 voluntários	1,15±0,21 m/s	Relata a não existência de variações estatisticamente significativas entre géneros e diferentes faixas etárias.
Karlas et al. [8]	50 voluntários	1,15±0,17 m/s	Comprovou-se que o lobo hepático em que a medição é feita tem influência nos valores obtidos.
Gallotti et al. [10]	35 voluntários	1,59 m/s	Primeiro estudo que propõe estabelecer a velocidade de propagação de <i>shear waves</i> em indivíduos adultos saudáveis. Apresenta como resultados a não existência de variações significativas quando medições são feitas em diferentes locais do órgão a analisar.

Destes estudos e de diversos outros [7,11,12,14] sugere-se que os valores médios de velocidade das *shear waves* no fígado, para pacientes saudáveis, variem entre 1,05 e 1,19 m/s.

Apesar de existirem diversos estudos no que diz respeito à determinação da velocidade das *shear waves* em pacientes saudáveis, muito poucos estudos contemplam pacientes com idade inferior a 18 anos. Apresenta-se na tabela 3.3 os resultados de alguns estudos pioneiros sobre a rigidez do fígado em crianças e adolescentes saudáveis.

Tabela 3.3 - Resumo dos estudos, e resultados obtidos nos mesmos, sobre a rigidez do fígado em crianças e adolescentes saudáveis.

Grupo de Investigação	N.º Pacientes	Velocidade média das <i>shear waves</i>	Sobre o estudo
Hanquinet <i>et al.</i> [64]	20 voluntários	1,12±0,17 m/s	Os resultados sugerem que a faixa etária e a profundidade da medição (até 5cm) não influenciam significativamente as medidas obtidas; ao contrário do lobo hepático que parece influenciar significativamente as velocidades medidas.
Eiler <i>et al.</i> [65]	132 voluntários	1,16±0,14 m/s	Os resultados indicam que a faixa etária e a profundidade da medição não influenciam significativamente os valores de velocidade obtidos, ao contrário do género e do lobo hepático que influenciam o valor medido.

Face à evidente falta de informação sobre o uso desta técnica na população infantil, nomeadamente no que diz respeito ao conhecimento de valores padrão de velocidade de propagação das *shear waves* ao longo do crescimento das crianças, o estudo aqui apresentado assume elevada importância.

4 Metodologia

Neste capítulo encontra-se descrita a metodologia adoptada para a realização deste estudo, nomeadamente a metodologia de aquisição de dados, a metodologia de estruturação de dados e a metodologia de análise estatística de dados.

4.1 Metodologia de Aquisição de Dados

A população-alvo deste estudo é constituída por crianças entre 0 e 216 meses, sem patologias hepáticas conhecidas.

A amostra em estudo foi obtida por amostragem accidental, tendo os sujeitos sido incluídos à medida que se deslocavam às urgências do Hospital Pediátrico de Coimbra, mais concretamente quando encaminhadas para o serviço de radiologia.

Todas as crianças incluídas na amostra cumpriam na altura do exame os seguintes requisitos pré-estabelecidos:

- O exame ultra-sonográfico originalmente requisitado era a órgãos ou estruturas que não o fígado;
- Não havia conhecimento de que a criança apresentasse qualquer patologia hepática;
- As dimensões do órgão eram normais;
- A criança não tomava medicação que pudesse influenciar os resultados do exame;

- Os pais ou responsáveis consentiram que o exame fosse realizado.

As aquisições realizaram-se no período de Maio de 2011 a Julho de 2013.

A amostra final disponível para análise tem as características apresentadas na tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Características gerais da amostra disponível.

N.º Total de Crianças	N.º de Crianças por Género		Média de Idades / meses
	Feminino	Masculino	
150	81	69	106,5±65,2

Esta amostra perfaz, portanto um total de 150 sujeitos, com idade mínima de 2 meses e máxima de 215 meses.

Durante a aquisição de dados, para cada criança foram registados os dados pessoais da mesma, nomeadamente nome, género e data de nascimento. Registaram-se ainda os valores de velocidade de propagação das *shear waves* bem como as condições em que foram obtidos, condições essas como a profundidade da medição, o lobo hepático em que o exame foi realizado e a forma de posicionamento da sonda, cujas razões do seu estudo se encontram detalhadas na secção 1.2.

O número de aquisições por criança e as condições em que cada aquisição foi feita foram variáveis, estando na maior parte dos casos dependente da pré-disposição e colaboração da criança para o exame. Estes factores revelaram-se de importância extrema visto que os resultados do exame estão fortemente dependentes da agitação e respiração ou estado de apneia do sujeito.

A nível global, obteve-se um total de 1939 medições, 1469 no lobo direito e 470 no lobo esquerdo, tendo-se uma média de 13 aquisições por criança, 10 no lobo direito e 3 no lobo esquerdo.

4.2 Metodologia de Estruturação e Estudo de Dados

O conjunto de dados obtidos foi utilizado para o estudo da influência de diferentes factores nas medições em ARFI, conforme referido na secção 1.2. Para cada um dos factores em estudo, os dados foram compilados e analisados da forma mais adequada à situação. A forma como os dados foram estruturados e estudados foi pensada no sentido de minimizar as interacções entre variáveis, isto é, de forma a garantir que os resultados e conclusões obtidos se devem efectivamente ao factor em estudo e não a uma das outras variáveis em causa, uma vez que se

pretende estudar a influência de cada um dos factores de forma individual. Nesse sentido é importante reforçar características como a simetria entre número de indivíduos de diferentes faixas etárias e de diferentes géneros. Desta forma ainda que estes dois factores influenciassem significativamente as velocidades obtidas essa influência só seria sentida no estudo destes factores e não no estudo de outras variáveis. Ainda no sentido de manter a coerência do estudo, as variáveis cuja influência foi avaliada em ambos os lobos hepáticos – género e idade – tiveram uma análise distinta para cada lobo. O único factor cuja influência no estudo das restantes variáveis não conseguiu ser eliminada foi a profundidade da medição pois a distribuição das medições ao longo da profundidade está directamente relacionada com as dimensões do fígado, idade e peso do indivíduo a examinar.

4.2.1 Influência da Idade

Tendo em atenção a bibliografia[6,8,9] que aponta para a existência de diferenças nas velocidades de propagação obtidas entre lobos hepáticos optou-se por, na avaliação do factor idade, tratar separadamente os dados referentes ao lobo hepático direito e ao lobo hepático esquerdo.

Pretendendo avaliar-se se para diferentes faixas etárias se obtêm ou não diferentes valores de velocidade de propagação das *shear waves*, definiram-se 3 grupos distintos que se apresentam na tabela 4.2, a fim de averiguar a existência ou não de diferenças significativas entre as respectivas faixas etárias. A escolha dos limites para cada faixa etária teve por base a consolidação num mesmo grupo de crianças com características comuns, determinadas pela idade, que possam ser de alguma forma determinantes no resultado do exame; considere-se como exemplo a cooperação da criança na realização do exame, que será de natureza semelhante entre os 0 e 71 meses, ou o início da puberdade e consequente libertação de hormonas, que se manifesta de forma mais relevante a partir dos 144 meses.

Tabela 4.2 – Característica das amostras utilizada para o estudo da influência da idade.

Grupo Etário	Faixa Etária / meses	N.º Total de Crianças	N.º de Crianças por Género		Média de Idades / meses
			Feminino	Masculino	
1	0-71	50	28	22	28±21,8
2	72-143	50	24	26	113,2±23,4
3	144-216	50	29	21	178,3±18,1

Considerou-se ainda subdividir a primeira faixa etária, procurando averiguar se para crianças com idade inferior a 24 meses se obtêm valores de velocidades consideravelmente diferentes das restantes faixas etárias. Tomou-se esta decisão uma vez que a amostra em causa tinha semelhante número de crianças com menos de 24 meses e com idade compreendida entre 24 e 71 meses. Na tabela 4.3 encontra-se as características dos subgrupos formados.

Tabela 4.3 – Característica das amostras utilizada para o estudo da influência da idade.

Grupo Etário	Faixa Etária / meses	N.º Total de Crianças	N.º de Crianças por Género		Média de Idades / meses
			Feminino	Masculino	
1.1	0-23	25	11	14	11,5±10,9
1.2	24-143	25	17	8	46,3±15,9

A sistematização de dados efectuada visa a realização das seguintes análises a nível estatístico:

- Avaliação de diferenças nas velocidades de propagação por faixa etária, no lobo hepático direito;
- Avaliação de diferenças nas velocidades de propagação por faixa etária, no lobo hepático esquerdo;

A todos os sujeitos envolvidos no estudo desta variável fizeram-se corresponder dois valores de velocidade de propagação: o valor médio das velocidades obtidas no lobo direito e o valor médio das velocidades obtidas no lobo esquerdo. Esses valores, agrupados segundo a faixa etária do indivíduo a que correspondiam, foram submetidos aos testes estatísticos considerados adequados, conforme descrito na secção seguinte, permitindo concluir sobre a existência ou não de diferenças estatisticamente significativas entre as velocidades de propagação obtidas em cada faixa etária.

Para cada faixa etária registaram-se ainda valores médios, valores máximos, valores mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação (ver tabela 5.4 e tabela 5.5).

4.2.2 Influência do Lobo Hepático

No que diz respeito ao estudo da influência do lobo hepático no qual se realiza o exame ultrasonográfico fez-se corresponder, a todos os sujeitos implícitos no estudo, dois valores de velocidade de propagação: o valor médio das velocidades obtidas no lobo direito e o valor médio das velocidades obtidas no lobo esquerdo.

Escolheram-se os testes estatísticos adequados a fim de se comparar e avaliar diferenças entre os conjuntos de valores obtidos para cada lobo hepático, concluindo-se sobre a existência ou não de diferenças estatisticamente significativas entre as velocidades de propagação das *shear waves* obtidas em um deles.

Para cada lobo hepático registaram-se ainda valores médios, valores máximos, valores mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação das *shear waves* (ver tabela 5.7).

4.2.3 Influência do Género

À semelhança da abordagem seguida para o estudo da influência da idade, decidiu avaliar-se a influência do género nas velocidades obtidas nos dois lobos hepáticos de forma independente.

A sistematização de dados efectuada visa a realização das seguintes análises a nível estatístico:

- Avaliação de diferenças nas velocidades de propagação entre géneros, no lobo hepático direito;
- Avaliação de diferenças nas velocidades de propagação entre géneros, no lobo hepático esquerdo;

Tal como no estudo da influência da idade fez-se corresponder a cada indivíduo dois valores de velocidade de propagação: o valor médio das velocidades obtidas no lobo direito e o valor médio das velocidades obtidas no lobo esquerdo.

Esses valores foram agrupados segundo o género do indivíduo a que correspondiam e submetidos a testes estatísticos. Os resultados desses testes permitiram concluir sobre a existência ou não de diferenças estatisticamente significativas entre as velocidades de propagação obtidas para cada género.

Registaram-se ainda valores médios, valores máximos, valores mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação, para cada género (ver tabela 5.9 e tabela 5.10).

4.2.4 Influência do Posicionamento da Sonda

Para avaliar a influência do posicionamento da sonda consideraram-se duas formas distintas de colocação, uma correspondente a uma abordagem subcostal e outra a uma abordagem intercostal.

O estudo desta variável foi efectuado apenas com a realização de medições no lobo direito por razões anatómicas, dado que o lobo direito se encontra relacionado anteriormente com as costelas, pelo que é possível obter duas incidências ecográficas, intercostal e subcostal,

enquanto o lobo esquerdo se relaciona com as cartilagens costais e com o esterno, permitindo apenas uma abordagem subcostal.

Para o estudo desta variável fez-se corresponder a cada indivíduo em estudo dois valores de velocidade de propagação: o valor médio das velocidades no lobo direito segundo a abordagem intercostal e o valor médio das velocidades obtidas no lobo esquerdo segundo a abordagem subcostal.

Esses valores foram confrontados, sendo para isso avaliados através de testes estatísticos considerados mais adequados, a fim de se concluir sobre a existência ou não de diferenças significativas entre as velocidades de propagação para cada abordagem.

Registaram-se ainda valores médios, valores máximos, valores mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação, para cada forma de posicionamento da sonda (ver tabela 5.12).

4.2.5 Influência da Profundidade

Para a avaliação da influência da variável profundidade manteve-se a abordagem anterior, considerando apenas medições no lobo hepático direito.

As razões residem mais uma vez em factores anatómicos, neste caso pelas reduzidas dimensões do lobo hepático esquerdo comparativamente com o direito. Face a esta diferença e sendo a variável em estudo a profundidade a que a medição é realizada, considerou-se relevante tomar o lobo em que os ultra-sons realizam um maior trajecto, logo o lobo hepático direito. De facto, a nível de profundidade, o estudo do lobo hepático esquerdo traria menos informação pelo seu tamanho diminuto.

No que diz respeito ao tratamento e estudo concreto dos dados foram definidos dois níveis de profundidade, Nível 1 e Nível 2, de forma a avaliar a existência ou não de diferenças significativas nas velocidades de propagação obtidas em cada nível.

Os limites dos níveis de profundidade foram estabelecidos conforme a faixa etária, estando essa divisão representada na tabela 4.4. Foram definidos diferentes níveis de profundidade por faixa etária devido às diferenças nas dimensões do fígado[66], em particular para as crianças com idade inferior a 72 meses uma vez que têm fígado de menores dimensões, sendo muitas vezes difícil ou até mesmo impossível atingir profundidades superiores a 6 cm, pelo que não fará sentido avaliar o comportamento dos valores de velocidade obtidos nessa região. Excluiu-se ainda da análise as zonas superficiais do fígado pelas características anatómicas das mesmas, ou seja a fim de evitar zonas com maior irrigação ou de maior proximidade quer com o coração quer com o diafragma. A exclusão destas zonas foi feita durante a realização do exame uma vez que o radiologista evita instintivamente estes locais e quando não o faz o próprio equipamento

emite uma medição inválida por meio do uso dos caracteres XXXX em vez de um valor de velocidade.

Relativamente ao estudo dos dados, para cada sujeito fez-se corresponder os valores de velocidades obtidos a um destes dois níveis, conforme a profundidade da medição.

Tabela 4.4 – Limites dos níveis de profundidade em função da faixa etária.

Faixa Etária / meses	Nível 1 / cm	Nível 2 / cm
0 – 71	1 – 5	5 – 6
72 – 143	2 – 6	6 – 8
144 – 216	2 – 6	6 – 8

A sistematização de dados efectuada visa a realização das seguintes análises a nível estatístico:

- Avaliação de diferenças nas velocidades de propagação entre níveis, para crianças entre 0 e 71 meses;
- Avaliação de diferenças nas velocidades de propagação entre níveis, para crianças entre 72 e 143 meses;
- Avaliação de diferenças nas velocidades de propagação entre níveis, para crianças entre 144 e 216 meses.

Em todos os casos e à semelhança da análise feita para as restantes variáveis, consideraram-se valores médios de velocidade por nível. Ocorreram ainda situações em que para determinado sujeito só foram adquiridas velocidades num nível, tendo nesses casos retirado o sujeito da amostra.

Assim só foram considerados para este estudo os sujeitos que, além de requisitos anteriormente enunciados, tivessem pelo menos uma aquisição em cada nível de profundidade. Na tabela 4.5 detalha-se a amostra final que foi considerada na análise estatística e cujos sujeitos preenchem todos os requisitos para integrar este estudo.

Tabela 4.5 – Características da amostra utilizada no estudo da influência da profundidade.

Faixa Etária / meses	N.º Total de Crianças	N.º de Crianças por Género		Média de Idades / meses
		Feminino	Masculino	
0 – 71	40	22	18	33,0±23,9
72 – 143	45	23	22	114,0±29,7

144 – 216	50	29	21	178,3±18,1
------------------	----	----	----	------------

Registaram-se ainda valores médios, valores máximos, valores mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação, para cada nível de profundidade em estudo (ver tabela 5.14).

4.3 Metodologia de Análise Estatística de Dados

A aquisição de dados foi seguida da sistematização dos mesmos, recorrendo ao MSOffice Excel 2007. Os dados foram estruturados segundo faixas etárias e, conforme a variável em estudo, segundo faixa etária, lobo hepático, género, posicionamento da sonda ou nível de profundidade. A análise estatística posterior foi feita com recurso ao software *SPSS 20.0*.

Relativamente aos testes estatísticos utilizados estes podem ser classificados mediante dois grandes grupos, teste paramétricos e testes não paramétricos. Os testes paramétricos são em geral testes com maior potência e rigor, no entanto só podem ser utilizados caso a amostra tenha determinadas características. Os testes não paramétricos surgem como alternativa sempre que as amostras não cumprem os requisitos impostos.

Tem-se como requisitos para a utilização de testes estatísticos paramétricos quatro pontos essenciais:

1. As amostras devem seguir uma distribuição normal ou de forma equivalente as amostras devem ter pelo menos 30 observações.
2. Deve existir homogeneidade das variâncias.
3. O nível de medição das variáveis deve ser intervalar.
4. As observações na amostra devem ser independentes.

Dos pontos anteriormente referidos a utilização de um teste estatístico não paramétrico apenas impõe que se verifique a condição 4.

Relativamente às amostras tratadas ao longo desta dissertação, a maior parte, apresenta mais de 30 observações pelo que, nesses casos, o pressuposto da normalidade pode ser assumido sem ser necessário recorrer a nenhum teste adicional. Nas poucas situações em que se tem amostras constituídas por menos de 30 indivíduos a existência de normalidade será averiguada através do uso do teste de Kolmogorov-Smirnov. Quanto à existência de homogeneidade de variâncias o teste a usar para verificar este pressuposto será o teste de Lavene, sendo este teste disponibilizado pelo *software* SPSS e aplicado de forma automática ao conjunto de dados sempre que o teste estatístico em questão requer este requisito. Juntamente com os *outputs* do

teste paramétrico escolhido é apresentado o resultado do teste não paramétrico equivalente para os casos em que se verifica a não existência de homogeneidade de variâncias.

Na tabela 4.6 encontram-se as técnicas paramétricas disponíveis para as análises feitas bem como as correspondentes opções não paramétricas, estando destacadas as técnicas efectivamente utilizadas ao longo desta dissertação. O Anexo 2 esclarece questões relacionadas com a estatística dos testes utilizados, assim como todo o procedimento associado a processos de inferência estatística.

O segundo factor essencial na escolha do teste a aplicar é a dependência ou independência das amostras a tratar. No caso das amostras utilizadas têm-se para o estudo do lobo hepático, posicionamento da sonda e profundidade duas amostras dependentes, uma vez que o mesmo indivíduo é sujeito a medições em duas situações distintas. Portanto haverá um factor de dependência entre cada par de dados, intrínseco a cada sujeito. No caso das variáveis idade e género trata-se de amostras independentes pois cada grupo de dados é adquirido num grupo diferente de sujeitos.

Tabela 4.6 - Correspondência entre testes paramétricos e não paramétricos.[67]

Teste Paramétrico	Teste Não Paramétrico	Número de Grupos de Dados
Teste t para amostras independentes	Teste de Mann-Whitney	2
Teste t para amostras emparelhadas	Teste de Wilcoxon	2
ANOVA	Teste de Kruskal-Wallis	3 ou mais
ANOVA para medições repetidas	ANOVA de Friedman	3 ou mais

Para a análise dos resultados dos testes estatísticos adoptou-se um Intervalo de Confiança (IC) de 95%, considerando-se a existência de diferenças estatisticamente significativas sempre que se obteve um valor p inferior a 0,05 o que significa que se adoptou um α de 5%. A escolha do IC de 95% permitiu a comparação directa dos resultados aqui obtidos com resultados obtidos em estudos semelhantes que adoptaram este mesmo IC.

Os testes referidos anteriormente fizeram-se segundo duas perspectivas, isto é, como testes bilaterais que permitem concluir sobre a existência ou não de diferenças entre as velocidades

obtidas e como testes unilaterais que permitem aferir não só sobre a diferença das velocidades mas concluir efectivamente se, mediante determinada condição, as velocidades são ou não mais elevadas.

5 Resultados & Discussão

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados relativos ao estudo da influência de cada uma das variáveis em causa, obtidos quer da análise estatística, quer do conjunto de gráficos necessários à melhor percepção dos mesmos.

Sobre a tecnologia ARFI existem muito poucos estudos que relatem resultados sobre crianças saudáveis e, entre os poucos estudos encontrados, as metodologias apresentadas revelam-se em parte diferentes daquela que aqui foi seguida, pelo que para determinados factores não será possível fazer comparações directas como esses estudos.

5.1 Influência da Idade

Como referido na secção 4.2.1 para o estudo desta variável consideram-se duas abordagens distintas para análise: avaliação dos dados obtidos no lobo direito e avaliação dos dados obtidos no lobo esquerdo.

Encontra-se na figura 5.1 o box-plot ilustrativo da distribuição de velocidades por faixa etária, no lobo direito e na figura 5.2 o box-plot ilustrativo da distribuição de velocidades por faixa etária, no lobo esquerdo. As faixas etárias consideradas em ambos os gráficos são as descritas na tabela 4.2.

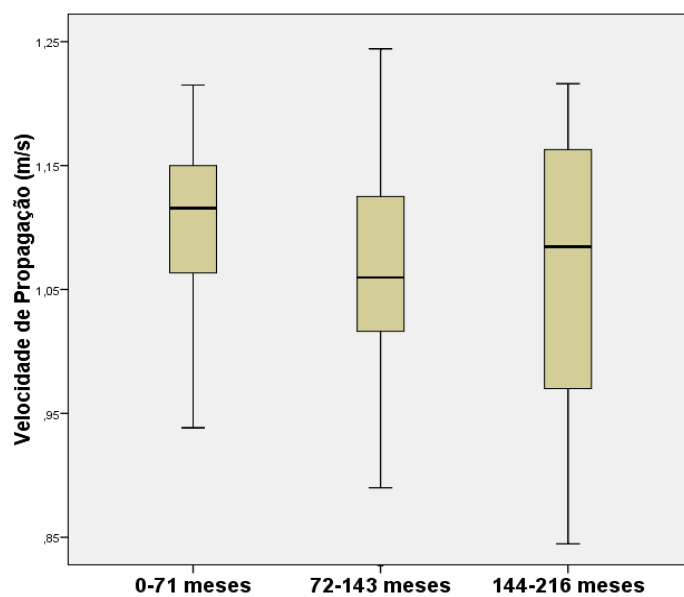


Figura 5.1 - Box-plot das velocidades de acordo com o grupo etário, análise do lobo direito.

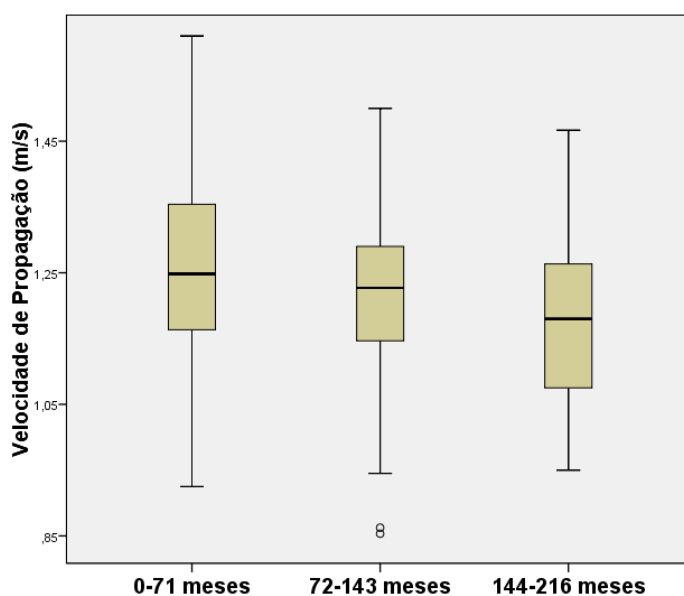


Figura 5.2 - Box-plot das velocidades de acordo com o grupo etário, análise do lobo esquerdo.

Na tabela 5.1 encontram-se os valores médios, máximos, mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação para cada faixa etária, no lobo direito; na tabela 5.2 encontra-se a mesma informação para as velocidades obtidas no lobo esquerdo.

Tabela 5.1 - Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade nos grupos definidos na tabela 4.2, análise do lobo direito.

Faixa Etária / meses	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
0 – 71	1,11	0,07	[0,94 ; 1,29]
72 – 143	1,05	0,09	[0,82 ; 1,24]
144 – 216	1,06	0,12	[0,63 ; 1,22]

Tabela 5.2 - Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade nos grupos definidos na tabela 4.2, análise do lobo esquerdo.

Faixa Etária / meses	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
0 – 71	1,25	0,16	[0,93 ; 1,69]
72 – 143	1,20	0,13	[0,85 ; 1,50]
144 – 216	1,17	0,16	[0,73 ; 1,47]

Para a análise estatística dos dados, quer do lobo direito quer do lobo esquerdo, foi utilizada a ANOVA a 1 factor. Tal escolha residuiu no facto de se tratar da análise da influência de 1 factor sobre três grupos de dados independentes (ver secção 4.3).

Os *p-values* obtidos para a análise de ambos os lobos hepáticos encontram-se discriminados na tabela 5.3. Pode ainda consultar-se, na referida tabela, os *p-values* referentes à comparação dos três grupos de dados de forma pareada. Esta informação adquire especial relevância quando o teste revela a existência de diferenças de velocidade entre os grupos de dados, pois permite identificar que grupo é a fonte da variabilidade.

Tabela 5.3 - Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da idade.

Lobo Hepático	Comparação	<i>p-value</i>		Nível de Significância
		bilateral	unilateral	
Direito	Todos	0,015	0,008	0,05
	Grupo 1 vs Grupo 2	0,030	0,015	0,05
	Grupo 1 vs Grupo 3	0,059	0,030	0,05
	Grupo 2 vs Grupo 3	0,961	0,481	0,05
Esquerdo	Todos	0,032	0,016	0,05
	Grupo 1 vs Grupo 2	0,094	0,047	0,05
	Grupo 1 vs Grupo 3	0,012	0,006	0,05
	Grupo 2 vs Grupo 3	0,247	0,124	0,05

Atendendo às velocidades descritas nas tabelas 5.1 e 5.2 verifica-se uma tendência de diminuição de velocidade com o aumento da idade em ambos os lobos hepáticos. Os *p-values* indicados na tabela 5.3 para a comparação dos três grupos etários em simultâneo confirmam essa tendência. Pela comparação pareada dos três grupos de dados verifica-se entre o segundo e o terceiro grupo etário a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre as velocidades, sendo as diferenças sentidas consequência das velocidades obtidas para o primeiro grupo. Quando comparadas as velocidades do primeiro grupo com qualquer uma das restantes amostras obtêm-se *p-values* unilaterais inferiores a 0,05 o que indica que as velocidades neste grupo são significativamente superiores às velocidades obtidas nos restantes.

Considerando as diferenças encontradas nas velocidades obtidas no primeiro grupo etário pode então fazer-se uso do critério de divisão apresentado na tabela 4.3. Com esta análise pretende-se concluir se a fonte de variabilidade provém de todo o grupo etário ou se poderá ser atribuído apenas a crianças com idade inferior a 24 meses, podendo generalizar-se a partir dessa idade os valores de velocidade obtidos.

Na tabela 5.4 encontram-se os valores médios, máximos, mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação para cada subgrupo etário, no lobo direito; na tabela 5.5 encontra-se a mesma informação para as velocidades obtidas no lobo esquerdo.

Tabela 5.4 - Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade nos subgrupos definidos na tabela 4.3, análise do lobo direito.

Lobo Hepático	Faixa Etária / meses	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Direito	0 – 23	1,12	0,08	[0,94 ; 1,28]
	24 – 71	1,10	0,07	[0,97 ; 1,29]

Tabela 5.5 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência da idade nos subgrupos definidos na tabela 4.3, análise do lobo esquerdo.

Lobo Hepático	Faixa Etária / meses	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Esquerdo	0 – 23	1,24	0,20	[0,93 ; 1,69]
	24 – 71	1,27	0,12	[0,96 ; 1,48]

Para a avaliação das diferenças entre as velocidades nos subgrupos considerados utilizou-se o Teste t para amostras independentes, cujo resultado se encontra na tabela 5.6. O uso deste teste foi precedido da análise de normalidade através do uso do teste de Kolmogorov-Smirnov uma vez que se trata de amostras com número de sujeitos inferior a 30, tendo o requisito sido cumprido. Os resultados da comparação entre as velocidades de cada um dos referidos subgrupos com os restantes grupos etários encontram-se no Anexo 3 (ver tabela A3.1).

Tabela 5.6 - Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da idade.

Lobo Hepático	Comparação	<i>p-value</i>		Nível de Significância
		bilateral	unilateral	
Direito	Grupo 1.1 vs Grupo 1.2	0,395	0,197	0,05
Esquerdo	Grupo 1.1 vs Grupo 1.2	0,607	0,303	0,05

Para ambos os lobos, verifica-se, pelos *p-values* obtidos e descritos na tabela 5.6, a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre as velocidades obtidas em cada um dos subgrupos.

Dos resultados apresentados na tabela A3.1 conclui-se ainda que, para o lobo direito, a tendência verificada para a obtenção de velocidades mais elevadas no primeiro grupo etário se mantêm quando o dividimos nos dois subgrupos. Ou seja, comparando as velocidades de cada um dos subgrupos com os restantes grupos etários os *p-values* unilaterais resultantes sugerem que em ambos os subgrupos as velocidades obtidas são significativamente mais elevadas.

Relativamente ao lobo esquerdo os resultados não são tão claros. Uma vez que o *p-value* indicado na tabela 5.6 aponta para a não existência de diferenças significativas entre as velocidades obtidas nos dois subgrupos e que pelos *p-values* indicados na tabela 5.3, para o estudo do lobo esquerdo, se conclui existirem diferenças significativas entre o primeiro grupo e os restantes grupos esperar-se-ia que qualquer dos subgrupos formados apresentasse diferenças em relação ao grupo 2 e ao grupo 3, no entanto tal facto não se verifica. Aquando da comparação das velocidades obtidas na faixa etária dos 0 aos 23 meses com as velocidades obtidas quer para o segundo quer para o terceiro grupo etário, os resultados não permitem concluir que haja diferenças significativas entre as velocidades obtidas; o contrário acontece quando se compara o segundo e terceiro grupo etário com a faixa dos 24 aos 71 meses. Este facto não parece coerente com o que até aqui foi observado e os *p-values* obtidos não são elevados o suficiente para que possam ser tiradas conclusões firmes, sugerindo que estes resultados se terão devido a algum factor externo que não a idade.

Atendendo à análise efectuada pode finalmente concluir-se que no primeiro grupo etário são obtidas velocidades de propagação significativamente mais elevadas. Pode atribuir-se este aumento de velocidade ao facto de não se obter por parte das crianças mais novas a mesma colaboração que nas mais velhas e não se conseguir por essa razão controlar os movimentos respiratórios e físicos da própria criança durante o exame.

Outro factor a ponderar está relacionado com as dimensões médias do fígado nos diferentes grupos etários. Como mencionado na secção 4.2.5, a profundidade a que a medição é efectuada será outro factor a avaliar, no sentido de perceber se a maiores profundidades há diminuição das velocidades obtidas. Se se verificar a obtenção de velocidades mais baixas a maiores profundidades e sabendo que para crianças mais velhas as medições tendem a ser realizadas a profundidades mais elevadas, poderá ser essa a razão das velocidades diminuírem no segundo e terceiro grupo etário.

Estudos realizados em adultos sugerem a não existência de variações de velocidade de propagação com a idade [12,13,63], no entanto não podemos transportar essas conclusões para a população infantil pois nenhum dos factores em causa, seja profundidade ou cooperação no exame, afectam a população adulta. No que diz respeito à população infantil *Hanquinet et al.*[64] apresentam um estudo sobre crianças saudáveis onde concluem a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre diferentes idades. No entanto no referido estudo

apenas foram feitas medições até 5 cm de profundidade, facto que pode ter influenciado o resultado da avaliação desta variável e que invalida a comparação directa dos resultados com o presente estudo. *Eiler et al.*[65] apresentam conclusões semelhantes às apresentadas por Hanquinet et al., sendo que neste caso o espectro de medições foi até 7,9 cm. No entanto, e em contraste com a metodologia que aqui é apresentada, as faixas etárias são tratadas por ano, ou seja, consideram-se 18 faixas etárias com um número que varia entre 3 a 15 sujeitos em cada uma, facto que naturalmente influenciará a robustez estatística dos testes aplicados e conclusões obtidas.

5.2 Influência do Lobo Hepático

Como referido na secção 4.2.2, para o estudo da influência do lobo hepático no qual se realiza a medição comparou-se o conjunto de velocidades obtidas no lobo hepático direito com o conjunto de velocidades obtidas no lobo hepático esquerdo.

Encontra-se na figura 5.3 o gráfico que ilustra a distribuição das velocidades obtidas em cada lobo.

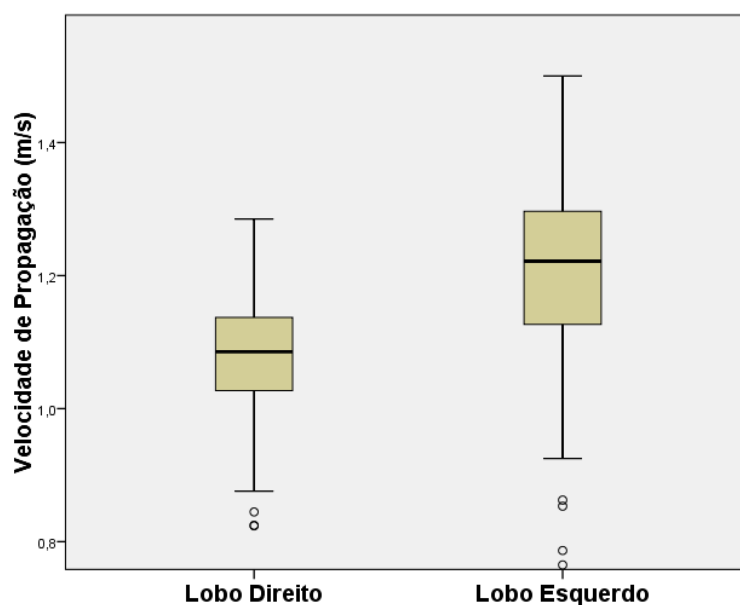


Figura 5.3 – Box-plot das velocidades de acordo com o lobo hepático.

Na tabela 5.7 encontram-se os valores médios, máximos, mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação para cada lobo hepático.

Tabela 5.7 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático.

Lobo Hepático	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Direito	1,07	0,10	[0,63 ; 1,29]
Esquerdo	1,21	0,16	[0,73 ; 1,69]

Para a análise estatística dos dados foi utilizado o Teste t para amostras emparelhadas, escolha esta que teve por base a relação de dependência dos dois grupos de dados e o facto de para cada lobo hepático se ter uma amostra constituída por 150 crianças (ver secção 4.3). O *p-value* obtido encontra-se na tabela 5.8.

Adicionalmente efectuou-se ainda a comparação das velocidades obtidas em cada lobo hepático, analisando os dados de forma individual para cada faixa etária. Os *p-values* obtidos encontram-se discriminados na tabela 5.8. No Anexo 3 pode ainda consultar-se os valores de velocidade obtidos bem como gráficos de distribuição de velocidades em cada lobo hepático, por faixa etária (ver figura A3.1, tabela A3.2, figura A3.2, tabela A3.3, figura A3.3 e tabela A3.4), à semelhança da tabela 5.7 e do box-plot apresentado na figura 5.3.

Tabela 5.8 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do lobo hepático.

Faixa Etária / meses	<i>p-value</i>		Nível de Significância
	Bilateral	unilateral	
0 – 216	0,000	0,000	0,05
0 – 71	0,000	0,000	0,05
72 – 143	0,000	0,000	0,05
144 – 216	0,000	0,000	0,05

Comparando as velocidades medidas no lobo esquerdo com as velocidades medidas no lobo direito e tendo em conta os *p-values* obtidos e descritos na tabela 5.8, quer para a amostra total quer por faixa etária, verifica-se a existência de variações estatisticamente significativas nas velocidades de propagação. Pode afirmar-se, com base nos resultados apresentados, que as velocidades obtidas no lobo esquerdo são significativamente mais elevadas que as velocidades

obtidas no lobo direito (ver tabela 5.7, tabela A3.2, tabela A3.3 3 tabela A3.4). A possível causa deste aumento de velocidade no lobo hepático esquerdo parece estar relacionado com o movimento cardíaco, uma vez que por razões anatómicas o lobo esquerdo está mais exposto às influências destes movimentos [58].

Os resultados obtidos no presente estudo estão de acordo com *Eiler et al.*, o único estudo publicado sobre a utilização da técnica ARFI na população infantil que faz referência a velocidades interlobulares [65], conforme mencionado na tabela 3.3. No que diz respeito à população adulta verifica-se esta mesma tendência de obtenção de velocidades significativamente mais elevadas no lobo esquerdo quando comparadas com as velocidades obtidas no lobo direito[6,8,9].

5.3 Influência do Género

Para o estudo da influência do género foram consideradas duas condições, conforme enunciado na secção 4.2.3: o estudo da influência do género nas medições realizadas no lobo direito e o estudo da influência do género nas medições realizadas no lobo esquerdo.

Encontra-se na figura 5.4 o gráfico ilustrativo da distribuição de velocidades por género no lobo hepático direito e na figura 5.5 o gráfico ilustrativo da distribuição de velocidades por género no lobo hepático esquerdo.

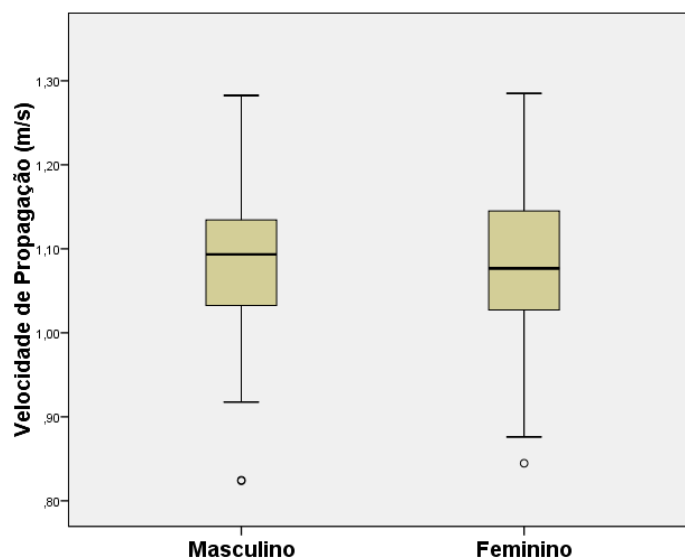


Figura 5.4 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise do lobo direito.

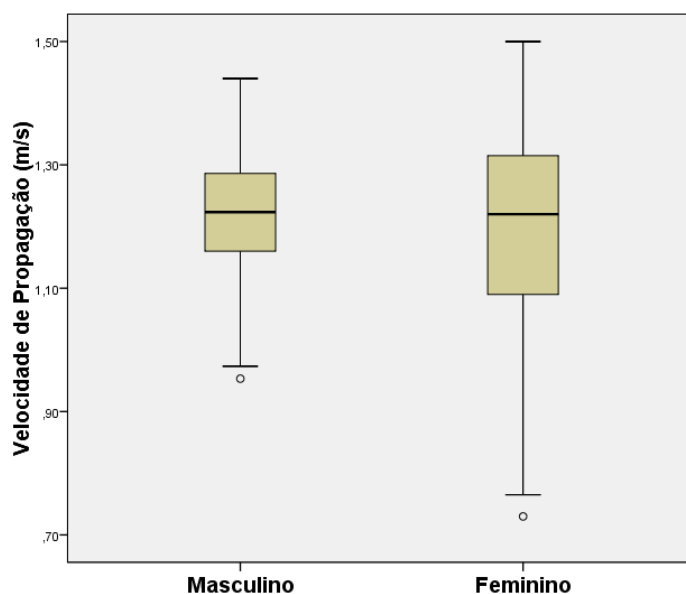


Figura 5.5 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise do lobo esquerdo.

Na tabela 5.9 encontram-se os valores médios, máximos, mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação para cada género, no lobo direito; na tabela 5.10 encontra-se a mesma informação, para as velocidades obtidas no lobo esquerdo.

Tabela 5.9 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do género, análise do lobo direito.

Género	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Feminino	1,07	0,10	[0,63 ; 1,29]
Masculino	1,08	0,09	[0,82 ; 1,28]

Tabela 5.10 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do género, análise do lobo esquerdo.

Género	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Feminino	1,20	0,18	[0,73 ; 1,69]
Masculino	1,22	0,12	[0,95 ; 1,61]

Para a análise estatística dos dados do lobo direito foi utilizado o Teste de t para amostras independentes e para a análise estatística dos dados do lobo esquerdo foi utilizado o Teste de

Mann-Whitney. Ambas as escolhas residiram no facto de se tratar de dois grupos de dados independentes, a diferença entre o teste utilizado para estudar os dados reside no facto de os dados adquiridos no lobo direito respeitarem o critério da homogeneidade de variâncias contrariamente ao que se verificou para o lobo esquerdo (ver secção 4.3).

Adicionalmente fez-se ainda a comparação das velocidades obtidas para cada género, analisando os dados de forma individual para cada faixa etária. Os *p-values* obtidos pela análise encontram-se discriminados na tabela 5.11. No Anexo 3 pode ainda consultar-se os valores de velocidade obtidos bem como os gráficos de distribuição de velocidades para cada género, por faixa etária, à semelhança da tabela 5.9 e 5.10 e dos gráficos apresentados nas figuras 5.4 e 5.5 (ver figura A3.4, tabela A3.5, figura A3.5, tabela A4.6, figura A3.6, tabela A3.7, figura A3.7, tabela A3.8, figura A3.8, tabela A3.9, figura A3.9 e tabela A3.10).

Tabela 5.11 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do género.

Lobo Hepático	Faixa Etária / meses	<i>p-value</i>		Nível de Significância
		Bilateral	unilateral	
Direito	0 – 216	0,475	0,237	0,05
	0 – 71	0,529	0,264	0,05
	72 – 143	0,663	0,331	0,05
	144 – 216	0,225	0,112	0,05
Esquerdo	0 – 216	0,548	0,274	0,05
	0 – 71	0,868	0,434	0,05
	72 – 143	0,574	0,287	0,05
	144 - 216	0,495	0,247	0,05

Comparando as velocidades obtidas para o sexo feminino com as velocidades obtidas para o sexo masculino, apesar de ligeiramente superiores para o sexo masculino, não se verifica, para nenhum dos lobos hepáticos e em nenhuma das faixas etárias, evidência estatística de diferenças significativas entre as velocidades. Esse facto pode ser confirmado pelos *p-values* apresentados na tabela 5.11.

Estes resultados não se encontram de acordo com os resultados apresentados por *Eiler et al.*[65] no que diz respeito à população pediátrica. No entanto existem estudos disponíveis sobre a

população adulta que vão de encontro ao resultados obtidos, isto é, indicam a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre as velocidades obtidas para o sexo feminino comparativamente ao sexo masculino[12,13,63]. Os referidos estudos indicam ainda velocidades ligeiramente superiores para o sexo masculino, embora esse aumento não seja significativo, facto que também se verifica no presente estudo conforme se pode confirmar pelos valores de velocidade descritos nas tabelas 5.9 e 5.10.

5.4 Influência do Posicionamento da Sonda

Como referido na secção 4.2.4, para o estudo da influência do posicionamento da sonda, as medições foram efectuadas unicamente no lobo hepático direito. A aquisição de imagens foi feita posicionando a sonda de duas formas distintas, uma correspondente a uma abordagem subcostal e outra a uma abordagem intercostal, comparando-se o conjunto de velocidades obtidas segundo cada abordagem.

Encontra-se na figura 5.6 o gráfico que ilustra a distribuição das velocidades obtidas segundo cada abordagem.

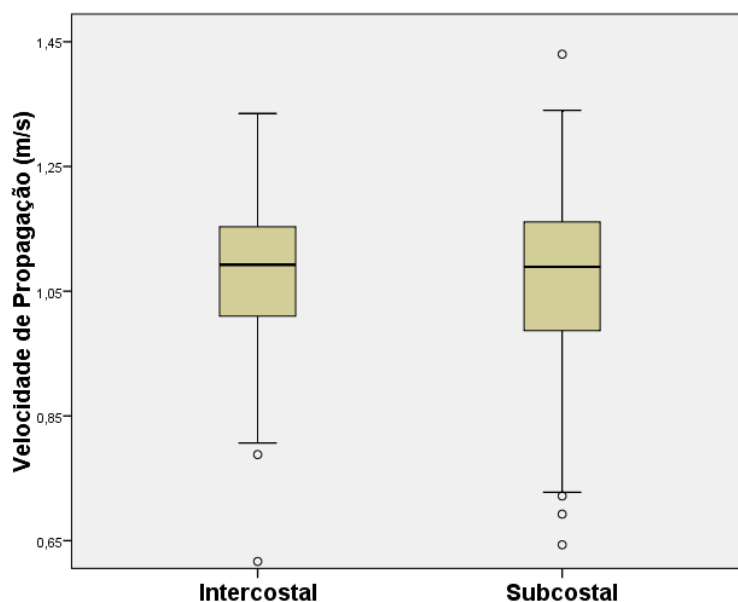


Figura 5.6 – Box-plot das velocidades de acordo com o posicionamento da sonda.

Na tabela 5.12 encontram-se os valores médios, máximos, mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação para cada forma de posicionamento da sonda.

Tabela 5.12 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do posicionamento da sonda.

Posicionamento da Sonda	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Intercostal	1,08	0,11	[0,62 ; 1,33]
Subcostal	1,07	0,14	[0,64 ; 1,55]

Para análise estatística dos dois grupos de dados foi utilizado o Teste t para amostras emparelhadas, teste destinado à análise de dois grupos de dados dependentes para amostras que cumpram o critério de normalidade, que neste caso é assegurado pela dimensão da amostra – 150 crianças (ver secção 4.3). O *p-value* obtido encontra-se na tabela 5.13.

Adicionalmente fez-se ainda a comparação das velocidades obtidas para cada forma de posicionamento da sonda, analisando os dados de forma individual para cada faixa etária. Os *p-values* obtidos encontram-se discriminados na tabela 5.13. No Anexo 3 pode ainda consultar-se os valores de velocidade obtidos bem como os gráficos de distribuição de velocidades segundo cada abordagem, por faixa etária, à semelhança da tabela 5.12 e do gráfico apresentado na figura 5.6 (ver imagem A3.10, tabela A3.11, figura A3.11, tabela A3.12, figura A3.12 e tabela A3.13).

Tabela 5.13 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência do posicionamento da sonda.

Faixa Etária / meses	<i>p-value</i>		Nível de Significância
	bilateral	unilateral	
0 – 216	0,315	0,157	0,05
0 – 71	0,394	0,197	0,05
72 – 143	0,188	0,094	0,05
144 – 216	0,431	0,215	0,05

Comparando as velocidades obtidas segundo cada uma das abordagens não se verifica, para a amostra no seu todo nem para nenhuma das faixas etárias, evidência estatística de diferenças significativas entre as velocidades, conforme se pode verificar na tabela 5.13.

Verifica-se, quer para a amostra no seu todo (ver tabela 5.12) quer para cada faixa etária individualmente (ver tabela A3.11, tabela A3.12 e tabela A3.13), que se obtêm velocidades de propagação ligeiramente mais elevadas segundo a abordagem intercostal. Sabendo que a porção do fígado analisada segundo a abordagem intercostal tem maior proximidade com o diafragma e os músculos intercostais poderá assumir-se esta proximidade e movimentos associados às estruturas referidas como causa do aumento das velocidades nessa zona, no entanto esse aumento não é estatisticamente significativo.

Não existem resultados disponíveis sobre o estudo da influência desta variável na população pediátrica, existe apenas informação sobre a população adulta. Nesta população, *Horster et al.*[63] relata a não existência de diferenças estatisticamente significativas de acordo com o posicionamento da sonda, tal como sugerem os resultados aqui apresentados.

5.5 Influência da Profundidade

Como referido na secção 4.2.5 para o estudo da influência da profundidade apenas foram analisadas as medições feitas no lobo hepático direito.

Encontram-se nas figuras 5.7, 5.8 e 5.9 os gráficos das velocidades obtidas em função da profundidade a que a medição foi feita, para os três grupos etários considerados. No Anexo 3 pode ainda consultar-se os respectivos box-plots com a distribuição de velocidades para cada faixa etária (ver figura A3.13, figura A3.14 e figura A3.15).

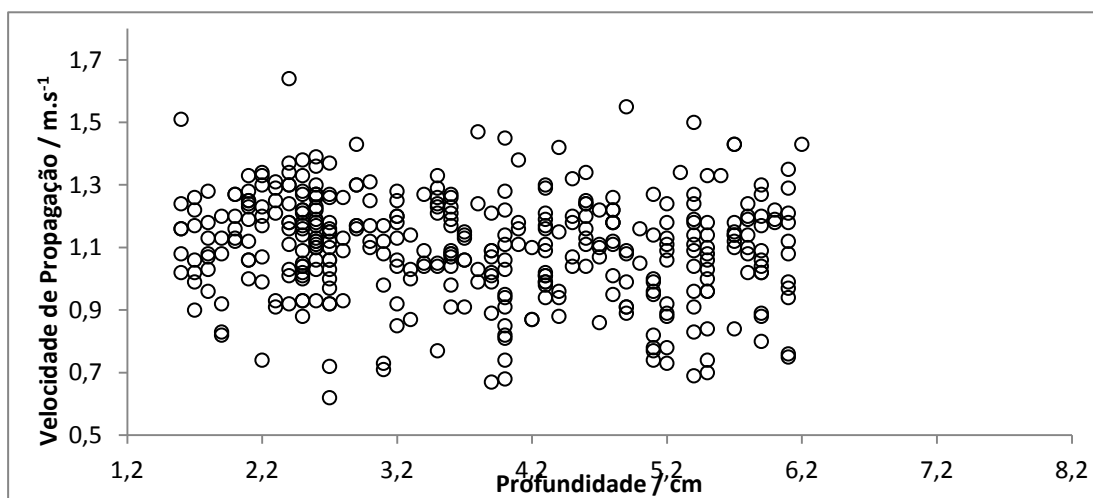


Figura 5.7 – Distribuição das velocidades de propagação em função da profundidade, para o primeiro grupo etário (0-71 meses).

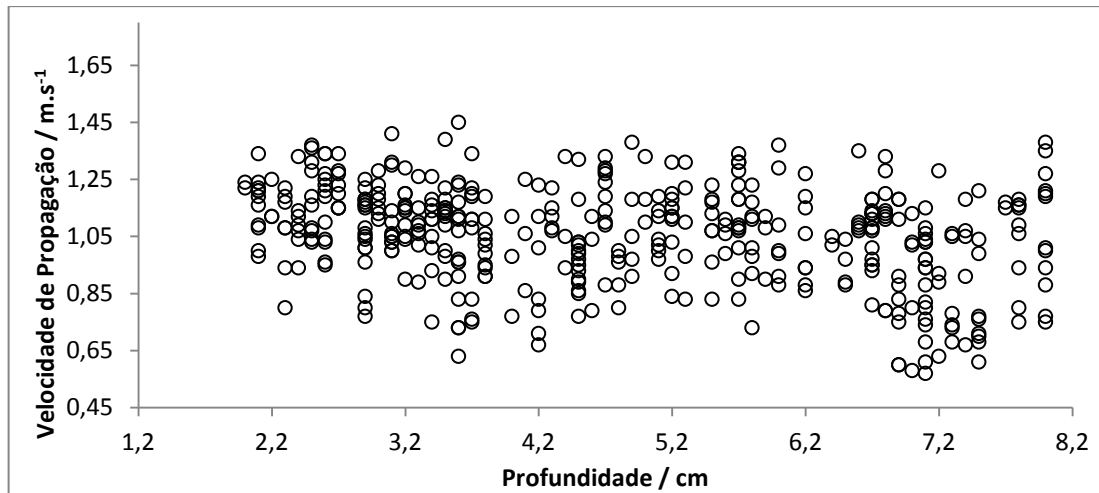


Figura 5.8 – Distribuição das velocidades de propagação em função da profundidade, para o primeiro grupo etário (72-143 meses).

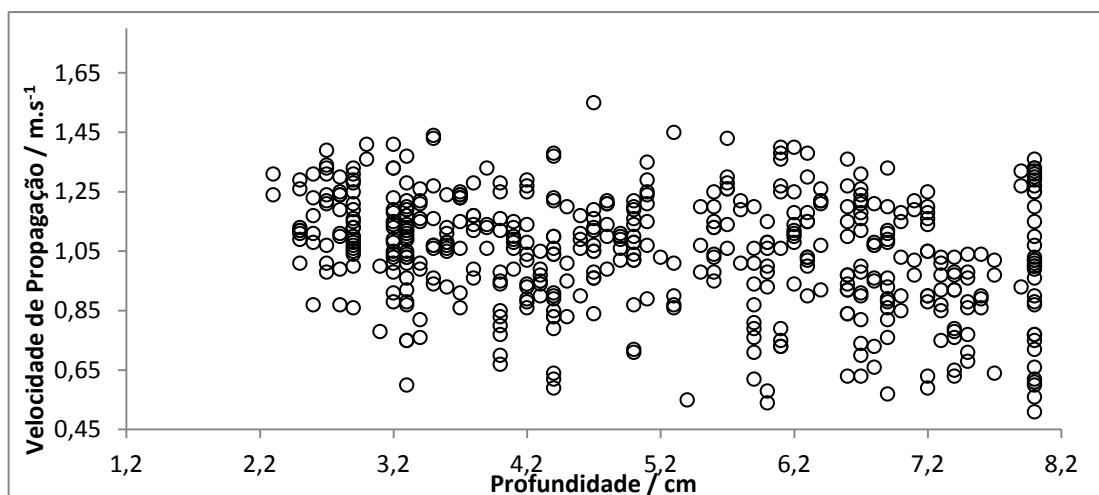


Figura 5.9 – Distribuição das velocidades de propagação em função da profundidade, para o primeiro grupo etário (144-216 meses).

Na tabela 5.14 encontram-se os valores médios, máximos, mínimos e valores de desvio padrão de velocidade de propagação para cada nível, por faixa etária.

Tabela 5.14 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência da profundidade.

Faixa Etária / meses	Nível de Profundidade	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
0 – 71	Nível 1	1,12	0,11	[0,81 ; 1,34]
	Nível 2	1,08	0,14	[0,82 ; 1,40]

72 – 143	Nível 1	1,09	0,11	[0,89 ; 1,34]
	Nível 2	1,01	0,14	[0,67 ; 1,23]
144 – 216	Nível 1	1,07	0,14	[0,62 ; 1,31]
	Nível 2	1,01	0,16	[0,64 ; 1,28]

Para análise estatística dos dados foi utilizado o Teste t para amostras emparelhadas, escolha esta que teve por base a relação de dependência dos dois grupos de dados e o facto de para cada nível se ter uma amostra constituída por um número de crianças superior a 30 (ver tabela 4.5), o que garante o cumprimento do critério de normalidade (ver secção 4.3). Os *p-values* obtidos encontram-se na tabela 5.15.

Tabela 5.15 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da profundidade.

Faixa Etária / meses	<i>p-value</i>		Nível de Significância
	bilateral	unilateral	
0 – 71	0,163	0,081	0,05
72 – 143	0,005	0,002	0,05
144 – 216	0,003	0,001	0,05

Comparando as velocidades obtidas no Nível 1 com as velocidades obtidas no Nível 2 verifica-se, para qualquer das faixas etárias que as velocidades obtidas no Nível 1 são mais elevadas (ver tabela 5.14).

Observando os *p-values* indicados na tabela 5.15 conclui-se que apenas para o segundo e terceiro grupo etário se pode afirmar que as diferenças encontradas entre as velocidades são estatisticamente significativas. Com o *p-value* bilateral obtido para o segundo e terceiro grupo pode afirmar-se que as velocidades obtidas no 1º Nível, ou seja entre os 2 e os 6 cm, são efectivamente mais elevadas que as velocidades obtidas no 2º Nível, isto é, entre os 6 e os 8 cm.

Relativamente ao primeiro grupo o *p-value* calculado não permite concluir que as diferenças encontradas nas velocidades sejam estatisticamente significativas, embora no 1º Nível (1 a 5 cm) as velocidades sejam de modo geral mais elevadas que no 2º Nível (5 a 6 cm).

Hanquinet et al.[64] referem num recente estudo sobre a população infantil a não existência de variações significativas na velocidades ao longo da profundidade. Tendo este estudo considerado apenas medições até 5 cm de profundidade, encontra-se de acordo com as conclusões encontradas para o primeiro grupo etário e não pode ser comparado com os restantes grupos etários aqui considerados uma vez que para estes foi feita uma análise mais alargada.

Eiler et al.[65] apresentam um estudo que avalia a influência da profundidade até aos 7,9 cm, sendo esta abordagem semelhante à apresentada no presente estudo para o segundo e terceiro grupo etário. Neste estudo a equipa conclui também a não existência de diferenças estatisticamente significativas entre as velocidades obtidas ao longo da profundidade, no entanto esta conclusão parte de um *p-value* de 0,066, valor este que poderá trazer algumas questões sobre a robustez estatística da conclusão.

6 Conclusões

6.1 Conclusões gerais

De modo geral todos os factores avaliados mostraram influência nas velocidades obtidas. Sistematizando, obtiveram-se valores de velocidade mais elevados para as seguintes situações:

- crianças mais jovens em comparação com crianças de faixas etárias mais avançadas;
- medições no lobo hepático esquerdo quando comparado como lobo hepático direito
- crianças do sexo masculino face ao sexo feminino;
- medições segundo a abordagem intercostal em relação à abordagem subcostal;
- menores profundidades de medição.

Após a realização do conjunto de testes estatísticos necessário, pode concluir-se que de entre todas as situações destacadas anteriormente, deverão ser consideradas significativas as diferenças entre as velocidades obtidas nos dois lobos hepáticos, as diferenças nas velocidades obtidas para o primeiro grupo etário comparativamente com os outros dois e as diferenças nas velocidades obtidas a mais de 6 cm de profundidade.

Mediante estas observações, parece correcto estabelecer como padrão de uso da técnica a análise do lobo direito, evitando que as medições sejam feitas a profundidades superiores a 6 cm e inferiores a 1,5 cm. Embora o lobo esquerdo, à semelhança do lobo direito, não seja influenciado pelo género e, de modo geral pelas suas dimensões mais reduzidas, não sofra

influência da profundidade, ter-se-ia que definir para este lobo valores padrão para crianças saudáveis consideravelmente mais elevados e com maior variabilidade, quer pelo desvio padrão, quer pelo intervalo de valores obtidos no referido lobo (ver tabela 5.7) serem superiores. Desta forma, a escolha do lobo direito parece a mais correcta. Adicionalmente considere-se também que as biopsias são maioritariamente realizadas no lobo direito, facto que apoia a escolha deste lobo como lobo a analisar.

O posicionamento da sonda deverá ser aquele que garanta a melhor aquisição de imagem, uma vez que diferentes posicionamentos da sonda não resultam em valores de velocidade significativamente diferentes. Não serão igualmente necessárias preocupações adicionais com o sexo da criança, uma vez que este factor também não influencia significativamente o valor de velocidade obtido.

Relativamente a crianças mais novas, constata-se que valores ligeiramente mais elevados são expectáveis, devendo no entanto este factor ser alvo de novo estudo a fim de consolidar as conclusões obtidas. Reforça-se novamente a hipótese de que as velocidades mais elevadas encontradas na primeira faixa etária poderão dever-se à provável medição mais superficial, facto que, como verificado anteriormente, inflaciona os valores de velocidade obtidos.

Assim pode finalmente estabelecer-se como padrão para para crianças e adolescentes saudáveis um valor de velocidade média de propagação de $1,07 \pm 0,10$ m/s. Estes valores encontram-se próximos dos valores sugeridos nos estudos publicados sobre o uso da técnica ARFI em crianças e adolescentes saudáveis, nomeadamente $1,12 \pm 0,17$ m/s publicado por Hanquinet *et al.* [64] e $1,16 \pm 0,14$ m/s publicado por Eiler *et al.* [65]. Os valores encontrados neste estudo encontram-se ainda de acordo com os valores sugeridos para adultos saudáveis por diversos grupos de investigação [7-8,11-14,63], valores estes que variam entre 1,05 m/s e 1,19 m/s.

Ao longo deste projecto foi elaborado um artigo científico que resume o trabalho desenvolvido e as conclusões obtidas. O referido artigo encontra-se de momento a ser validado pela equipa técnica da Siemens S.A., Sector Healthcare para posteriormente ser submetido para uma revista de radiologia pelo parceiro clínico.

6.2 Objectivos realizados

O objectivo do estudo da técnica ARFI na avaliação hepática e da sua reprodutibilidade em crianças e adolescentes saudáveis foi alcançado, bem como a obtenção de um conjunto de valores referência que possa ser usado em estudos futuros sobre o uso da técnica ARFI no diagnóstico de patologias hepáticas.

Espera-se que com a publicação e divulgação dos presentes resultados junto da comunidade médica se consiga, a longo prazo, reforçar a introdução desta técnica no fluxo de trabalho clínico em vários prestadores de cuidados de saúde a nível nacional.

6.3 Limitações & Trabalho futuro

Face a algumas das conclusões e inferências apresentadas anteriormente, é notório que o estudo da influência de alguns factores deveria ser continuado, nomeadamente o estudo do factor idade. Uma vez que em adultos e crianças com idade superior a 72 meses, o factor idade não apresenta influência na velocidade de propagação, seria importante clarificar a que se deve o aumento das velocidades em crianças com idade inferior a 72 meses, em particular para determinar se se deve efectivamente à falta de colaboração por parte da criança durante o exame ou ao facto de as medições serem feitas em geral em zonas mais superficiais, ou a qualquer outro factor. Para tal, deveriam ser delineadas novas metodologias de estudo que permitissem investigar cada uma destas possibilidades.

Outro factor merecedor de um estudo mais aprofundado será a reprodutibilidade desta técnica no lobo hepático esquerdo. Apesar de se estabelecer neste estudo o lobo direito como o lobo preferencial para análise, há alguma disparidade entre número de medições realizadas em cada lobo (1469 medições no lobo direito vs 470 medições no lobo esquerdo), pelo que as conclusões apresentadas, nomeadamente a maior variabilidade nas velocidades obtidas ou resultados inconclusivos sobre a influência de determinados factores neste lobo, como é o caso da idade (ver secção 5.1), poderão dever-se à existência de menos informação. De facto, Horster et al. [63] num dos seus estudos publicam que a análise pela avaliação do lobo hepático esquerdo é igualmente fiável e poderá ser vantajosa no caso de indivíduos com excesso de peso, facto que, tendo em conta o aumento da obesidade infantil, apoia o estudo continuado da reprodutibilidade da técnica ARFI neste lobo.

Finalmente partindo do conhecimento sobre a reprodutibilidade da técnica e valores esperados para crianças e adolescentes saudáveis, espera-se que no seguimento deste estudo surjam novos estudos sobre a técnica ARFI na avaliação de patologias hepáticas, à semelhança dos estudos já existentes sobre a população adulta [58-62].

7 Bibliografia

- [1] Lewin Peter (2004) *Quo vadis medical ultrasound?* Ultrasonics, s.l. : Elsevier, **Vol. 42**, pp. 1-7.
- [2] Neri Luca, Storti Enrico, Lichtenstein Daniel. (2007) *Toward an ultrasound curriculum for critical care medicine*. Critical Care Medicine, s.l.: Lippincott Williams & Wilkins, **Vol. 35**, pp. S290-S304.
- [3] Kelly Kevin, Dean Judy, Comulada Scott, Lee Sung-jae. (2010) *Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts*. European Society of Radiology, Ultrasound, s.l.: Springer, **Vol. 20**, pp. 734-742.
- [4] Yves Lemoigne, Alessandra Caner, Ghita Rahal. (2007) *Physics for Medical Imaging Applications*. Springer, Netherlands.
- [5] Nightingale Kathryn, Soo Mary, Nightingale Roger, Trahey Gregg. (2002) *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging: In Vivo Demonstration of Clinical Feasibility*. Elsevier, Ultrasound in Medicine & Biology, **Vol. 28**, pp. 227-235.
- [6] Piscaglia F, Salvatore V, Di Donato R, et al. (2011) *Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography*. Ultraschall Med, **Vol. 32**, pp. 167-175.
- [7] Guzmán-Aroca F, Reus M, Berná-Serna JD, et al. (2011) *Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: a study in healthy volunteers*. J Ultrasound Med, **Vol. 30**, pp. 975-979.
- [8] Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, et al. (2011) *Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease*. Scand J Gastroenterol, **Vol. 46**, pp. 1458-1467.
- [9] Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, et al. (2011) *New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver*. J Gastroenterol, **Vol. 46**, pp. 705-711.
- [10] Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. (2010) *Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen*. Radiol Med, **Vol. 115**, pp. 889-897.

- [11] Goertz RS, Amann K, Heide R, et al. (2011) *An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry - a feasibility study: Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry of human organs*. Eur J Radiology, **Vol. 80**, pp. e226-e230.
- [12] Popescu A, Sporea I, ȘI, Ș R, et al. (2011) *The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects*. Med Ultrason, **Vol. 13**, pp. 33-37.
- [13] Son CY, Kim SU, Han WK, et al. (2012) *Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors*. J Gastroenterol Hepatol, **Vol. 27**, pp. 130-136.
- [14] Kim JE, Lee JY, Kim YJ, et al. (2010) *Acoustic radiation force impulse elastography for chronic liver disease: comparison with ultrasound-based scores of experienced radiologists, Child- Pugh scores and liver function tests*. Ultrasound Med Biol, **Vol. 36**, pp. 1637-1643.
- [15] Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, et al. (2011) *Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI)*. Dig Liver Dis, **Vol. 43**, pp. 491-497.
- [16] Meng W, Zhang G, Wu C, Song Y, Lu Z. (2011) *Preliminary results of acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions*. Ultrasound Med Biol, s.l.: Springer, **Vol. 37**, pp. 1436-1443.
- [17] Zhai, Liang. (2009) *Imaging and Characterizing Human Prostates Using Acoustic Radiation Force*. Duke University, USA.
- [18] I Sporea, M Vlad, S Bota, RL Sirli, A Popescu, M Danila, M Sendoiu, I Zosin. (2011) *Thyroid stiffness assessment by acoustic radiation force impulse elastography (ARFI)*. Ultraschall Med, s.l.: Thieme, **Vol. 32**, pp. 281-285.
- [19] Right Diagnosis, http://www.rightdiagnosis.com/c/chronic_liver_disease/prevalence.htm, 25/02/2013.
- [20] Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla and Françoise Roudot-Thoraval. (2013) *The burden of liver disease in europe*. European Association For The Study Of The Liver.
- [21] American Liver Foundation, <http://www.liverfoundation.org/chapters/westernpa/pediatrics/>, 25/02/2013.
- [22] Siemens, Sector Healthcare. Apresentação da Empresa, Portugal, 2012.
- [23] Douglas C. (1998) *Ultrasonic Bioinstrumentation*. Wiley, John & Sons.
- [24] Simões, João. (2008) *Os princípios físicos, a imagem e os artefactos na ecografia em Modo B*. UTAD, Vila Real.

- [25] Pope, Jean. (1998) *Medical Physics: Imaging*. Heinemann, London.
- [26] J Cheeke, N David. (2002) *Fundamentals and Applications of Ultrasonic Waves*. CRC PRESS, Canada.
- [27] Kreitz, Gerhard. (2005) *Ultrasound*.
- [28] Gupta LC, Sahu UC. (2007) *Diagnostic Ultrasound*. Jaypee, New Dalhi.
- [29] Silva, Patricia Laires da Costa. (2010) Estudo de avaliação e quantificação da rigidez associada a patologias do tecido hepático com recurso à aplicação Virtual Touch. UNL-FCT, Lisboa.
- [30] Ophir J, Cespedes I, Garra B, Ponnekanti H, Huang Y, Makald N. (1996) *Elastography: ultrasonic imaging of tissue strain and elastic modulus in vivo*. European Journal of Ultrasound, s1.: Elsevier, **Vol. 3**, pp. 49-70.
- [31] Hoskins Peter, Martin Kevin, Thrush Abigail. (2010) *Diagnostic Ultrasound Physics and Equipment*. Cambrigde University Press, United Kingdom.
- [32] Thittai Arun, Yamal Jose-Miguel, Mobbs Louise, Kraemer-Chant Christina, Chekuri Srinivasa, Garra Brian, Ophir Jonathan. (2010) *Axial-Shear strain elastography for breast lesion classification: further results from in vivo data*. Ultrasound in Medicine & Biology, s1.: Elsevier, **Vol. 37**, pp. 189-197.
- [33] Ioan Sporea, Roxana Sirli. *Hepatic Elastography Using Ultrasound Waves*. Bentham eBooks.
- [34] Ophir Jonathan, Alam Kaisar, Garra Brian, Kallel Faouzi, Konofagou Elisa, Krouskop Thomas, Merritt Christopher, Righetti Raffaella, Souchon Remi, Srinivasan Seshadri, Varghese Tomy. (2002) *Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound*. Medical Ultrasonics, s1.: Elsevier, **Vol. 29**, pp. 155-171.
- [35] Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, et al. (1991) *A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues*. Ultrasonic Imag, **Vol. 13**, pp. 111-134.
- [36] Sandrin L, Oudry J, Bastard C, et al. (2011) *Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis by Vibration Controlled Transient Elastography (Fibroscan)*. Liver Biopsy, **Vol. 7**, pp. 293-314.
- [37] Hoskins PR. (2012) *Principles of ultrasound elastography*. Ultrasound, **Vol. 20**, pp. 8-15.
- [38] Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, et al. (2001) *On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force*. J Acoust Soc Am, **Vol. 110**, pp. 625-634.
- [39] Nightingale KR, McAleavey S, Trahey G. (2003) *Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results*. Ultrasound Med Biol, **Vol. 29**, pp. 1715-1723.

- [40] Palmeri ML, Frinkley KD, Zhai L, et al. (2005) *Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging of the gastrointestinal tract*. *Ultrason Imag*, **Vol. 27**, pp. 75–88.
- [41] Dahl JJ, Pinton GF, Palmeri ML, et al. (2007) *A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging*. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, **Vol. 54**, pp. 301-312.
- [42] Lazebnik RS. (2008) *Tissue Strain Analytics Virtual Touch Tissue Imaging and Quantification*. ACUSON S2000 Ultrasound System, Siemens Medical Solutions, Ultrasound, Mountain View, CA USA.
- [43] Simona Bota, Ioan Sporea. (2010) *Acoustic Radiation Force Impulse Elastography*. University of Medicine and Pharmacy, Romania.
- [44] Robert Carola, John Harley, Charles Noback. (1992) *Human anatomy and physiology*. Mcgraw-Hill College, New York.
- [45] Dr. Pedro Pimentel Nunes, Prof. Doutor Adelino Leite Moreira. (2007) *Fisiologia Hepática*. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto.
- [46] Nawar Elham, Abul-fadl Azza, Hassanin Bahaa, Haie Omima. (2011) *Clinical value of transforming growth factor beta as a marker of Fibrosis in adolescents with Chronic Liver Diseases*. *Journal of American Science*, s1.: AmericanScience, **Vol. 7**, pp. 464-472.
- [47] Jemal Ahmedin, Center Melissa, DeSantis Carol, Ward Elizabeth. (2010) *Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **Vol. 19**, pp. 1893-1907.
- [48] Bernard O, Alvarez F, Brunelle F et al. (1985) *Portal hypertension in children*. *Clin Gastroenterol*, **Vol. 14**, pp. 33-55.
- [49] Leonis MA, Balistreri WF. (2008) *Evaluation and management of end-stage liver disease in children*. *Gastroenterology*, **Vol. 134**, pp. 1741-1751.
- [50] Dunn W, Schwimmer JB. (2008) *The obesity epidemic and nonalcoholic fatty liver disease in children*. *Curr Gastroenterol*, **Vol. 10**, pp. 67-72.
- [51] Pacifico L, Poggiogalle E, Cantisani V, Menichini G, Ricci P, Ferraro F, Chiesa C. (2010) *Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a clinical and laboratory challenge*. *World J Hepatol*, **Vol. 2**, pp. 275-288.
- [52] Sporea Ioan, Sirli Roxana, Popescu Alina, Danila Mirela. (2010) *Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) - a new modality for the evaluation of liver fibrosis*. *Medical Ultrasonography*, **Vol. 12**, pp. 26-31.

- [53] Persico M, Palmentieri B, Vecchione R, Torella R. (2002) *Diagnosis of chronic liver disease: reproducibility and validation of liver biopsy*. Am J Gastroenterol, **Vol. 97**, pp. 491-492.
- [54] Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. (2005) *Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, **Vol. 128**, pp. 1898-1906.
- [55] Afdhal N. (2006) *Debate: Are non invasive tests ready to replace liver biopsy?* Clinical Care Options.
- [56] Thampanitchawong P, Piratvisuth T. (1999) *Liver biopsy: complications and risk factors*. World J Gastroenterol, **Vol. 5**, pp. 301-304.
- [57] Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. (1986) *Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies*. J Hepatol, **Vol. 2**, pp. 165-173.
- [58] Lupsor Monica, Badea Radu, Stefanescu Horia, Sparchez Zeno, Branda Horatiu, Serban Alexandru, Maniu Anca. (2009) *Performance of a New Elastographic Method (ARFI technology) Compared to Unidimensional Transient Elastography in the Noninvasive Assessment of Chronic Hepatitis C - Preliminary Results*. Gastrointestinal and Liver Diseases, **Vol. 18**, pp. 303-310.
- [59] Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, et al. (2012) *Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis*. J Gastroenterol, **Vol. 47**, pp. 461- 469.
- [60] Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, et al. (2010) *Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, **Vol. 22**, pp. 1074-1084.
- [61] Cho Seung, Lee Jae, Han Joon, Choi Byung. (2010) *Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Evaluation of Focal Solid Hepatic Lesions: Preliminary Findings*. Ultrasound in Medicine & Biology, s1.: Elsevier, **Vol. 36**, pp. 202-208.
- [62] Fierbințeanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, et al. (2009) *Acoustic radiation force imaging for noninvasive staging of liver sonoelastography fibrosis*. World J Gastroenterol, **Vol. 15**, pp. 5525-5532.
- [63] Horster S, Mandel P, Zachoval R, et al. (2010) *Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre*. Clin Hemorheol Microcirc, **Vol. 46**, pp. 159-168.

- [64] Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A, Dhouib A, Anooshiravani M. (2013) *Acoustic radiation force impulse imaging-normal values of liver stiffness in healthy children*. *Pediatric Radiol*, **Vol. 35**, pp. 539-544.
- [65] Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, Luedemann M, Klingmueller V, Alzen GF. (2012) *Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents*. *Ultraschall Med*, **Vol. 33**, pp. 474-479.
- [66] O L Konuş, A Ozdemir, A Akkaya, G Erbaş, H Celik and S Işık. (1998) *Normal Liver, Spleen, and Kidney Dimensions in Neonates, Infants, and Children: Evaluation with Sonography*. *AJR Am J Roentgenol*, **Vol. 171**, pp. 1693-1698.
- [67] Portal Action, www.portalaction.com.br, 01/06/2013.
- [68] Sidney Siegel. (1956) *Estatística Não-Paramétrica*. McGraw-Hill, São Paulo.
- [69] Margarida Pocinho, Paulo Figueiredo. *Bioestatística*.
- [70] John H. McDonald. *Handbook of Biological Statistics*. Sparky House Publishing, Baltimore.

Anexo 1 – Cronograma

Anexo 2 – Análise Estatística

Nas chamadas ciências do comportamento efectuam-se pesquisas a fim de determinar o grau de aceitabilidade de certas hipóteses deduzidas de determinadas teorias. Escolhida que seja determinada hipótese relevante para certa teoria, colectam-se dados empíricos que devem proporcionar informação directa sobre a aceitabilidade dessa hipótese. A decisão sobre o significado dos dados pode ter como resultado manter, rever ou rejeitar a hipótese e a teoria que a originou. A estatística proporciona os meios necessários para formalizar e padronizar processos para tirar tais conclusões, os quais se designam por processos de inferência estatística.[68]

Esses processos introduzem ordem em qualquer tentativa para tirar conclusões de evidências fornecidas por amostras. É importante que esses processos sejam objectivos de forma a permitirem rejeitar ou não a hipótese inicialmente proposta, com base na informação disponível e no risco que se quiser correr de que a decisão que se tomar esteja errada.

Em suma, estes processos são utilizados sempre que se pretende tirar conclusões sobre um grande número de eventos com base na observação de apenas uma parte deles.

O procedimento usualmente seguido envolve vários passos [68]:

1. Formulação da hipótese sobre a qual se quer testar a veracidade, a qual se designa por Hipótese Nula (H_0). A Hipótese Alternativa (H_1) é a conclusão a que se chega quando a hipótese nula é rejeitada.

Tipicamente, quando se pretende tirar conclusões sobre diferenças entre determinadas amostras, testa-se H_0 contra H_1 , onde H_0 é a hipótese de que não haja diferenças.

2. Especificação do nível de significância (α), sendo que α representa a probabilidade de se rejeitar a hipótese H_0 quando esta é verdadeira, e do tamanho da amostra (N).

3. Escolher o teste estatístico tendo em conta os seus pressupostos.

Quando se pretende tirar conclusões sobre diferenças entre amostras são os resultados dos testes de hipóteses que ditam quão grandes devem ser essas diferenças para que se possa afirmar que elas representam realmente diferenças no grupo do qual se extraiu a amostra para estudo.

4. Determinar qual a distribuição amostral da estatística de teste e a região de rejeição.

A distribuição amostral é a distribuição teórica que se obteria se se pudesse tomar todas as amostras possíveis, do mesmo tamanho, da mesma população, extraindo cada uma aleatoriamente. Esta distribuição é calculada através de teoremas matemáticos tendo em conta pressupostos definidos sobre a população em estudo.

Tendo em conta o suporte da estatística do teste, isto é, o conjunto das realizações da estatística do teste sob a hipótese H_0 , a região de rejeição consiste num subconjunto desses valores e é definida de modo a que seja igual a probabilidade de ocorrência de um valor do teste naquele subconjunto, sob a mesma hipótese.

A localização da região de rejeição é afectada por H_1 e pela expressão da estatística do teste, podendo o teste ser do tipo unilateral ou bilateral, conforme se defina a hipótese H_1 . As regiões de rejeição para cada um dos referidos testes encontram-se representadas na figura A2.1. No teste bilateral consideram-se as duas caudas distribuição, no teste unilateral considera-se apenas uma cauda de distribuição, a esquerda ou a direita conforme seja um teste unilateral esquerdo ou direito.

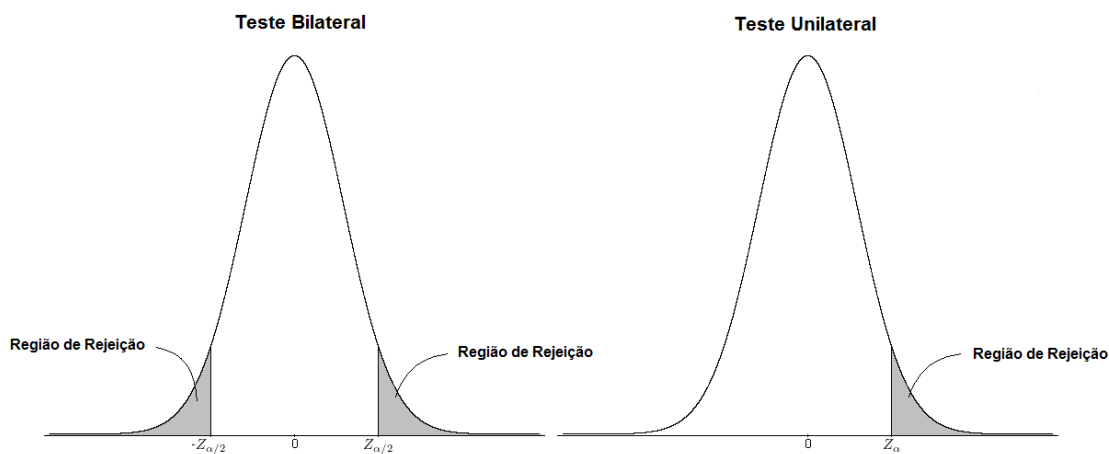


Figura A2.1 – Regiões de rejeição para a prova unilateral direita e bilateral.[67]

5. Tomar uma decisão em relação à rejeição ou não da hipótese inicialmente proposta.

Esta decisão é tão simples como: se o teste resultar num valor na região de rejeição, rejeitamos H_0 .

Durante o desenvolvimento destes métodos os primeiros testes estatísticos faziam uso de diversas hipóteses sobre a natureza da população da qual se extraíam os dados, por exemplo baseavam-se na hipótese de que tinham sido extraídos de uma população com distribuição normal ou na hipótese de que os vários conjuntos de dados analisados tinham sido extraídos de populações com a mesma variância. Pelo facto de esses testes fazerem uso dos referidos parâmetros foram designados por testes paramétricos. Em suma para que se possa aplicar um teste paramétrico é necessário que a amostra cumpra quatro requisitos:

1. Os dados devem seguir uma distribuição normal. Para garantir este pressuposto pode usar-se o teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S) que verifica se a diferença entre a distribuição da amostra em estudo e a distribuição normal são significativas. Como alternativa, se os grupos em

análise tiverem $N > 30$, pode assumir-se a normalidade da amostra, pois nestas condições a distribuição da amostra tende, seja qual forma a população de origem, a seguir a distribuição normal.

2. Deve existir homogeneidade de variâncias. O teste de Levene será o teste a utilizar para verificar se a homogeneidade de variâncias existe.
3. O nível de medição deve ser intervalar.
4. As observações devem ser independentes.

Mais recentemente assistiu-se ao desenvolvimento de técnicas de inferência que não exigem este tipo de pressupostos, técnicas que se designam por não-paramétricas. Uma prova estatística não-paramétrica é uma prova cujo modelo não especifica condições sobre os parâmetros da população da qual se extraiu a amostra. Há suposições básicas associadas à maioria das provas não-paramétricas isto é, que as observações sejam independentes e que a variável em estudo tenha continuidade básica, mas essas suposições são em número menor e mais fracas do que as associadas às provas paramétricas.

As técnicas não-paramétricas são particularmente adaptáveis aos dados das ciências do comportamento e existem algumas razões principais que justificam essa adaptabilidade.

1. As afirmações probabilísticas decorrentes da maior parte das provas estatísticas não-paramétricas são probabilidades exactas, independentemente da forma de distribuição da população da qual se extraiu a amostra aleatória.
2. Se utilizarmos tamanhos de amostra muito pequenos não existe alternativa para uso de provas não-paramétricas, a menos que conheçamos exactamente a natureza da distribuição da população, característica essa útil a quem está a colectar dados para um estudo-piloto ou a usar amostras que devam ser pequenas pela natureza rara do fenómeno a observar.
3. Os métodos não-paramétricos podem aplicar-se ao tratamento de dados simplesmente classificativos, isto é, medidos em escalas nominais. Nenhum a técnica paramétrica pode aplicar-se a tais dados.

A maior desvantagem destas técnicas é o facto de se todas as suposições associadas ao modelo estatístico paramétrico forem, por acaso, satisfeitas então o uso de uma prova não-paramétrica resulta numa perda de poder de teste. Nestas situações é preferível usar métodos paramétricos por serem métodos muito mais potentes.

Relativamente ao tipo de provas não paramétricas existentes dispõe-se actualmente de testes não paramétricos para uma amostra, para comparação de duas ou mais amostras, para amostras

emparelhadas, para correlação bivariada e muito mais. Na tabela A2.1 mostra-se a analogia entre os testes não paramétricos e as correspondentes técnicas paramétricas conhecidas.

Tabela A2.1 - Correspondência entre testes paramétricos e não paramétricos.[67]

Teste Paramétrico	Teste Não Paramétrico
Teste t para amostras independentes	Teste de Mann-Whitney
Teste t para amostras emparelhadas	Teste de Wilcoxon
ANOVA	Teste de Kruskal-Wallis
ANOVA para medições repetidas	ANOVA de Friedman

Apresenta-se de seguida uma breve revisão sobre a estatística das provas utilizadas ao longo da presente dissertação.

Analise-se primeiramente as provas utilizadas quando se pretende comparar amostras relacionadas. Estes métodos utilizam-se quando se pretende eliminar factores extrínsecos que possam influenciar o resultado do teste.

Teste t para Amostras Emparelhadas[69-70]

O teste t de Student é o teste paramétrico mais utilizado para avaliar diferenças entre médias de dois grupos. O teste t pode ser usado mesmo que as amostras sejam pequenas ($N=10$) desde que seja admitido que as populações que deram origem às amostras tenham distribuição normal e as variabilidades não sejam significativamente diferentes.

Este teste usa conceitos estatísticos para rejeitar ou não uma hipótese quando a estatística de teste segue uma distribuição t de Student. A distribuição t é uma distribuição de probabilidade teórica, simétrica e semelhante à curva normal padrão, com as caudas mais largas, ou seja, uma simulação t de Student pode gerar valores mais extremos que uma simulação normal. Não existe apenas uma distribuição t, mas sim uma família de distribuições: para cada N existe uma distribuição específica e à medida que o N cresce t tende a z.

No caso do teste t para amostras emparelhadas o objectivo é comparar diferenças entre resultados quando os mesmos sujeitos são usados em duas situações diferentes. Desta forma obtém-se para cada indivíduo um par de resultados e esses pares serão comparados entre si. A

estatística t reflectirá no resultado o tamanho das diferenças entre os resultados dos sujeitos para as duas situações.

Relativamente à estatística de teste considere-se então para cada indivíduo um par de resultados, o primeiro obtido na situação A e o segundo obtido na situação B.

Começa-se por calcular, para cada sujeito, a diferença entre o resultado na situação A e na situação B e cada uma dessas diferenças será designada por d_i . Nestas condições o valor de t é calculado usando a equação (A2.1):

$$t_{obs} = \frac{\sum d_i}{\sqrt{\frac{N \sum d_i^2 - (\sum d_i)^2}{N - 1}}} \quad (A2.1)$$

Em que:

$\sum d_i$ é a soma das diferenças dos resultados A e B;

$\sum d_i^2$ é a soma do quadrado das diferenças dos resultados A e B;

$(\sum d_i)^2$ é o resultado total da soma das diferenças dos resultados A e B elevado ao quadrado;

N é o número de sujeitos da amostra;

Posteriormente calcula-se o número de graus de liberdade:

$$g = N - 1$$

Conhecendo este valor e o IC que se pretende utilizar determina-se pela tabela t de Student o valor $t_{crítico}$.

Se $t_{obs} > t_{crítico}$ rejeita-se H_0 ;

Se $t_{obs} < t_{crítico}$ não se rejeita H_0 .

Embora o uso de amostras relacionadas tenha benefícios indiscutíveis a sua aplicação nem sempre é possível, muitas vezes pela própria natureza da variável. Nesses casos utilizam-se testes destinados ao estudo de amostras independentes que apresentam a vantagem de não exigir que ambas as amostras tenham a mesma dimensão.

Teste t para Amostras Independentes [69]

O teste t para amostras independentes é uma outra variante do teste t referido anteriormente. Os pressupostos a cumprir para o uso do teste são os mesmos sendo que neste caso o objectivo é comparar diferenças entre resultados quando dois grupos de diferentes indivíduos são sujeitos a

uma mesma situação. A estatística t reflectirá no resultado o tamanho das diferenças entre os resultados dos diferentes grupos de indivíduos.

Considerem-se então dois grupos de dados separados.

O valor t é calculado usando a equação (A2.2):

$$t_{obs} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sum x_1^2 - \frac{(\sum x_1)^2}{N_1} + \sum x_2^2 - \frac{(\sum x_2)^2}{N_2}}{(N_1 - 1) + (N_2 - 1)} \cdot \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}} \quad (A2.2)$$

Em que:

\bar{x}_1 é a média do grupo 1;

\bar{x}_2 é a média do grupo 2;

$\sum x_1^2$ é a soma dos quadrados para o grupo 1;

$\sum x_2^2$ é a soma dos quadrados para o grupo 2;

$(\sum x_1)^2$ é o resultado total do grupo 1 ao quadrado;

$(\sum x_2)^2$ é o resultado total do grupo 2 ao quadrado;

N_1 é a dimensão do grupo 1;

N_2 é a dimensão do grupo 2.

Posteriormente calcula-se o número de graus de liberdade:

$$g = N_1 + N_2 - 2$$

Conhecendo este valor e o IC que se pretende utilizar determina-se pela tabela t de Student o valor $t_{crítico}$.

Se $t_{obs} > t_{crítico}$ rejeita-se H_0 ;

Se $t_{obs} < t_{crítico}$ não se rejeita H_0 .

Teste U de Mann-Whitney[67-68]

Considerem-se duas populações P_1 e P_2 das quais não se tem informações a respeito das suas distribuições, mas as variáveis envolvidas têm uma escala de medida pelo menos ordinal. Considere-se também duas amostras independentes das duas populações. Quer-se testar se as distribuições são iguais em localização, isto é, saber se uma população tende a ter valores maiores do que a outra, ou se ao contrário têm a mesma mediana. Este teste é chamado de *Teste*

de Wilcoxon-Mann-Whitney, o teste não paramétrico para comparação de duas amostras independentes.

O teste de Wilcoxon-Mann-Whitney é baseado nas ordens dos valores obtidos combinando-se as duas amostras. Isso é feito ordenando-se esses valores, do menor para o maior, independentemente do facto de que população cada valor provém.

Sejam X_1, X_2, \dots, X_M uma amostra aleatória da população P_1 e Y_1, Y_2, \dots, Y_N uma amostra aleatória da população P_2 de modo que os X_i 's são independentes e identicamente distribuídos tal como os Y_i 's. Além disso, suponha-se que os X_i 's e os Y_i 's são mutuamente independentes e tome-se a amostra Y aquela como a de menor tamanho amostral, isto é, $N \leq M$.

Para aplicar o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, supõe-se que F e G sejam as funções de distribuição correspondentes às populações P_1 e P_2 , respectivamente e considera-se como hipótese nula:

$$H_0: F(t) = G(t), \forall t$$

A hipótese alternativa consiste em considerar que Y tende a ser maior (ou menor) que X , que pode traduzir pela hipótese:

$$H_1: F(t) = G(t - \Delta), \forall t$$

Outra maneira de fazer esta interpretação é considerar-se que Y tem a mesma distribuição que $X + \Delta$. Neste caso, considerando que o valor esperado $E(X)$ da população 1 e o valor esperado $E(Y)$ da população 2, vem que:

$$\Delta = E(Y) - E(X) \rightarrow H_0: \Delta = 0$$

Mediante este raciocínio estabelece-se, como para o caso do teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas, umas das seguintes hipóteses:

$$\begin{cases} H_0: \Delta = 0 \\ H_1: \Delta \neq 0 \end{cases} \vee \begin{cases} H_0: \Delta = 0 \\ H_1: \Delta > 0 \end{cases} \vee \begin{cases} H_0: \Delta = 0 \\ H_1: \Delta < 0 \end{cases}$$

Em seguida, ordenam-se todos os valores, das duas amostras, por ordem crescente e colocam-se as ordens associadas.

Define-se a estatística U , sendo o valor de U dado pela soma do número de vezes que uma ordem no grupo X precede uma ordem no grupo Y .

Para valores razoavelmente grandes de M e N o cálculo de U pode tornar-se bastante moroso. Para isso surge um processo alternativo que dá resultados idênticos e faz uso das seguintes relações:

$$U = NM + \frac{N(N+1)}{2} - R_1 \quad \vee \quad U = NM + \frac{M(M+1)}{2} - R_2$$

onde R_1 designa a soma de todos as ordens atribuídas aos elementos Y_1, \dots, Y_N e R_2 designa a soma das ordens atribuídas aos elementos X_1, \dots, X_M .

O processo de determinação da significância do valor observado de U vai depender do valor de M . Conforme o valor de M são utilizadas tabelas de probabilidade próprias que poderão ser consultadas em manuais próprios sobre técnicas não paramétricas[68].

- Se $M \leq 8$ utiliza-se a Tabela J;
- Se $9 \leq M \leq 20$ a significância do valor observado deve ser determinada recorrendo à Tabela K;
- Se $M > 20$ a probabilidade associada a U deve ser determinada com o auxilia da Tabela A tendo que se converter o valor U num valor z , pela equação (A2.3):

$$z = \frac{U - \frac{NM}{2}}{\sqrt{\frac{NM(N+M+1)}{12}}} \quad (A2.3)$$

ANOVA [67,70]

A ANOVA é um conjunto de modelos estatísticos nos quais a variância amostral é particionada em diversos componentes devido a diferentes factores. Através desta partição, a ANOVA estuda a influência desses fatores na característica de interesse. O número de factores estudo pode variar neste caso apresentar-se-á o modelo estatístico da ANOVA a 1 factor.

Considere-se que o factor em causa afecta a variável em estudo a vários níveis, tem-se então:

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$$

em que, $j = 1, \dots, n_i$ e $i = 1, \dots, k$;

y_{ij} é a j -ésima observação do nível i do factor A;

μ é a média geral dos dados;

α_i é o efeito do nível i do factor A;

ε_{ij} é o componente aleatório do erro;

Daqui para a frente será ainda utilizada a notação:

$y_{i.} = \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}$ é a soma das observações do nível i do factor A;

$\bar{y}_{i.} = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}}{n_i}$ é a média das observações do nível i do factor A;

$y_{..} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}$ é a soma de todas as observações;

$\bar{y}_{..} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}}{N}$ é a média geral das observações onde $N = \sum_{i=1}^k n_i$.

De forma a avaliar o efeito que os diferentes níveis têm na resposta final podemos definir a seguinte hipótese:

$$\begin{cases} H_0: \mu_1 = \dots = \mu_k \\ H_1: \text{pelo menos um } \mu_i \text{ é diferente} \end{cases}$$

Considere-se ainda:

$$SQA = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (\bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..})^2$$

e

$$SQE = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \bar{y}_{i.})^2$$

Onde a Soma de Quadrados do Factor A (SQA) é o desvio das médias estimadas em cada nível, em relação à média geral dos dados e representa a variabilidade devido aos diferentes níveis do factor A e a Soma de Quadrados do Erro (SQE) é o desvio das observações em relação à média estimada do respectivo nível e representa a variabilidade dentro de cada nível do factor A.

Assim tem-se finalmente a prova estatística.

Calculado que seja F_0 através da equação A3.4 se $F_0 > F(1 - \alpha, k - 1, N - k)$ rejeitamos H_0 , sendo que $F(1 - \alpha, k - 1, N - k)$ corresponde ao quantil da distribuição F de Snedecor com nível de confiança $1 - \alpha$ (ver figura A2.2). O valor p é dado por $P[F_{(k-1; N-k)} > F_0 | H_0]$.

$$F_0 = \frac{\frac{SQA}{(k-1)}}{\frac{SQE}{(N-k)}} \quad (A3.4)$$

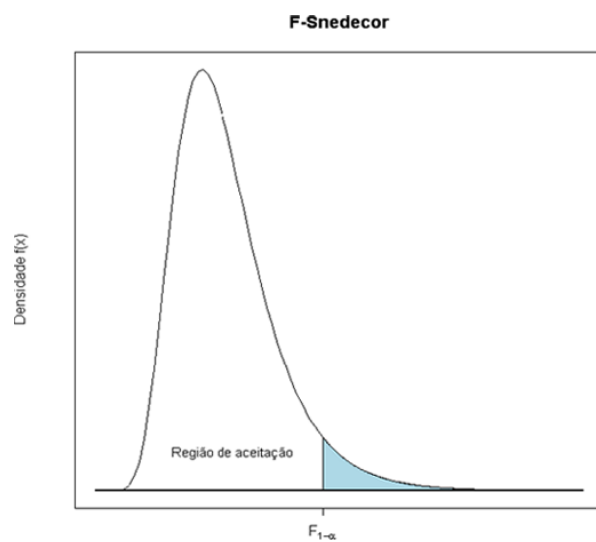


Figura A2.2 – Quantil da distribuição F-Snedecor com intervalo de confiança $1-\alpha$.

Anexo 3 – Outros Resultados

Neste anexo estão disponíveis alguns gráficos e tabelas complementares aos resultados apresentados na secção 5 e que são referenciados ao longo da respectiva secção.

Influência da Idade

Na avaliação da influência da idade obtiveram-se os resultados estatísticos apresentados de seguida, ao analisar as diferenças entre os dois subgrupos etários formados e o grupo 2 e o grupo 3.

Tabela A3.1 – Resultados da análise estatística aplicada na avaliação da influência da idade.

Lobo Hepático	Comparação	<i>p-value</i>		Nível de Significância
		bilateral	unilateral	
Direito	Grupo 1.1 vs Grupo 2	0,006	0,003	0,05
	Grupo 1.1 vs Grupo 3	0,019	0,009	0,05
	Grupo 1.2 vs Grupo 2	0,041	0,020	0,05
	Grupo 1.2 vs Grupo 3	0,082	0,041	0,05
Esquerdo	Grupo 1.1 vs Grupo 2	0,413	0,206	0,05
	Grupo 1.1 vs Grupo 3	0,176	0,088	0,05
	Grupo 1.2 vs Grupo 2	0,056	0,028	0,05
	Grupo 1.2 vs Grupo 3	0,006	0,003	0,05

Influência do Lobo Hepático

Na avaliação da influência do lobo hepático obtiveram-se os box-plot's e os parâmetros apresentados de seguida, em função das diferentes faixas etárias consideradas.

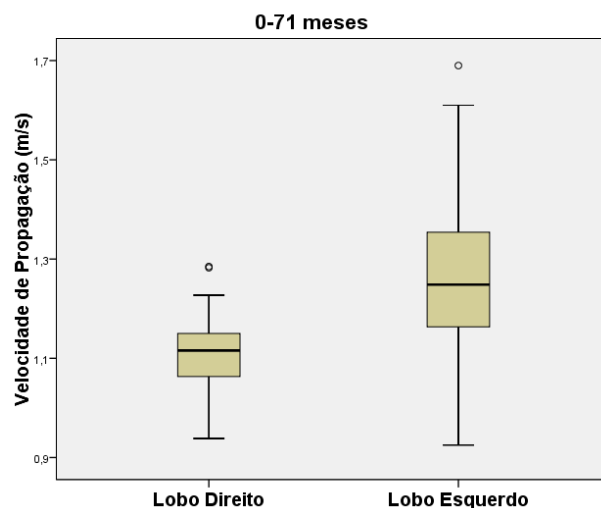


Figura A3.1 – Box-plot das velocidades de acordo com o lobo hepático, análise da faixa etária 0-71 meses.

Tabela A3.2 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático, análise da faixa etária 0-71 meses.

Lobo Hepático	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Direito	1,11	0,07	[0,94 ; 1,29]
Esquerdo	1,25	0,16	[0,93 ; 1,69]

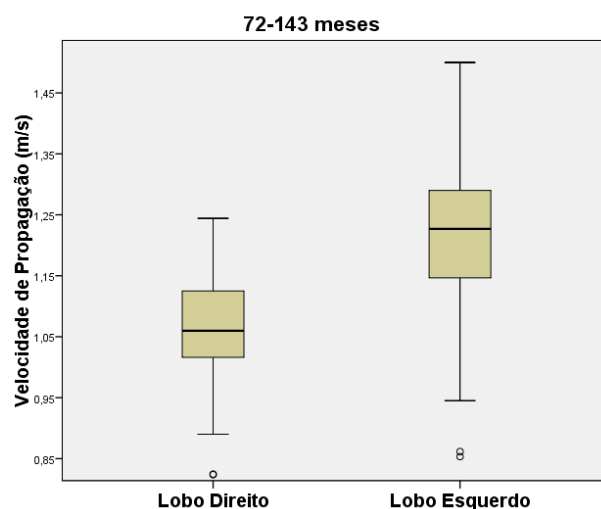


Figura A3.2 – Box-plot das velocidades de acordo com o lobo hepático, análise da faixa etária 72-143 meses.

Tabela A3.3 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático, análise da faixa etária 72-143 meses.

Lobo Hepático	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Direito	1,05	0,09	[0,82 ; 1,24]
Esquerdo	1,20	0,13	[0,85 ; 1,50]

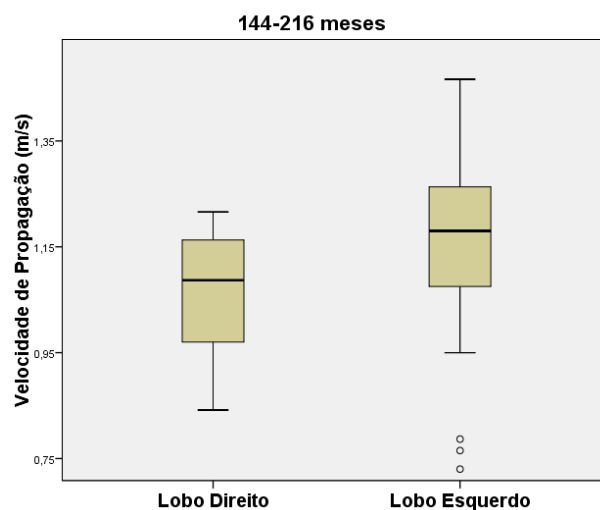


Figura A3.3 – Box-plot das velocidades de acordo com o lobo hepático, análise da faixa etária 144-216 meses.

Tabela A3.4 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do lobo hepático, análise da faixa etária 144-216 meses.

Lobo Hepático	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Direito	1,06	0,12	[0,63 ; 1,22]
Esquerdo	1,17	0,16	[0,73 ; 1,47]

Influência do Género

Na avaliação da influência do género obtiveram-se os box-plot's e os parâmetros apresentados de seguida, em função das diferentes faixas etárias consideradas.

- LOBO HEPÁTICO DIREITO:

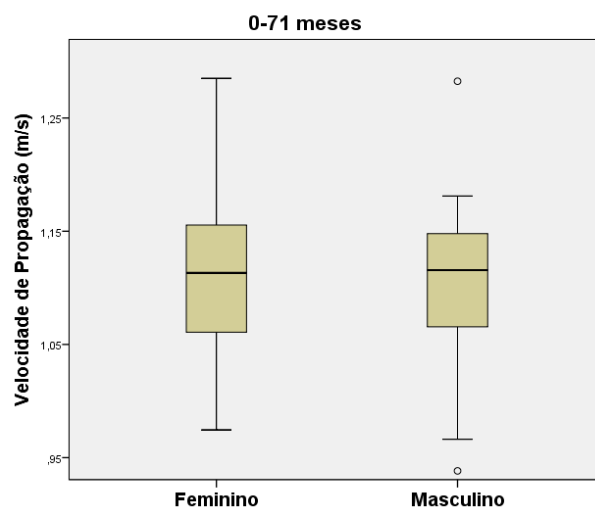


Figura A3.4 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 0-71 meses.

Tabela A3.5 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do género, análise da faixa etária 0-71 meses.

Género	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Feminino	1,11	0,07	[0,97 ; 1,29]
Masculino	1,10	0,08	[0,94 ; 1,28]

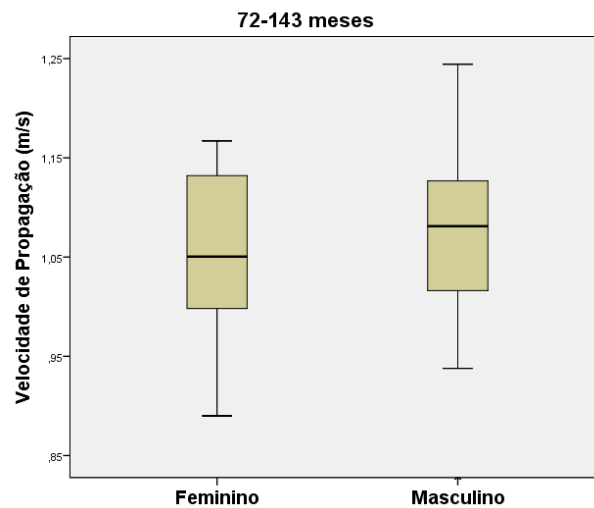


Figura A3.5 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 72-143 meses.

Tabela A3.6 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do género, análise da faixa etária 72-143 meses.

Género	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Feminino	1,05	0,08	[0,89 ; 1,17]
Masculino	1,06	0,10	[0,82 ; 1,24]

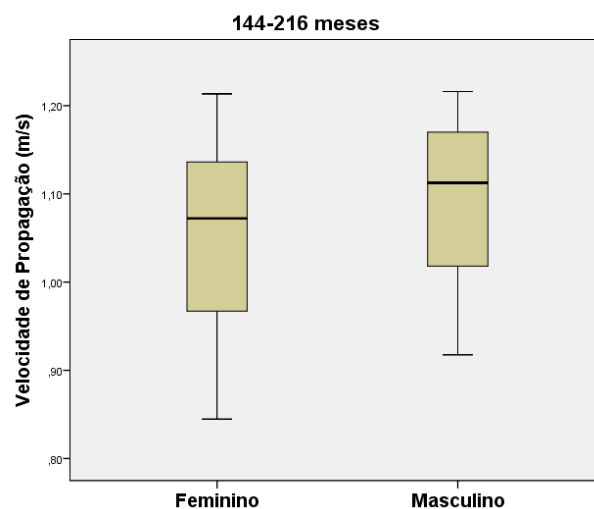


Figura A3.6 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 144-216 meses.

Tabela A3.7 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do género, análise da faixa etária 144-216 meses.

Género	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Feminino	1,04	0,13	[0,63 ; 1,21]
Masculino	1,08	0,09	[0,92 ; 1,22]

- LOBO HEPÁTICO ESQUERDO:

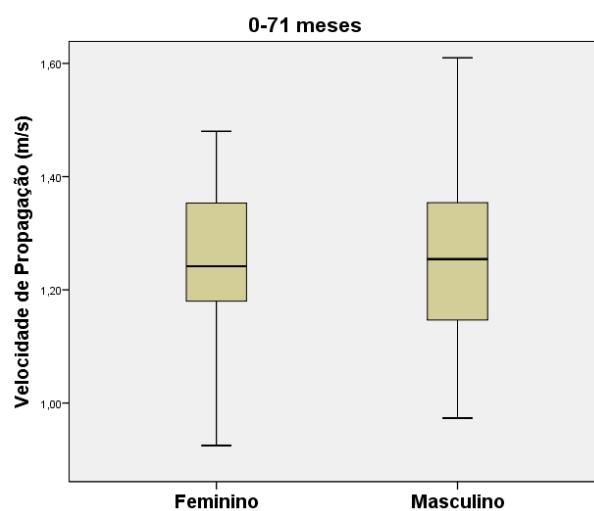


Figura A3.7 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 0-71 meses.

Tabela A3.8 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do género, análise da faixa etária 0-71 meses.

Género	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Feminino	1,26	0,17	[0,93 ; 1,69]
Masculino	1,25	0,16	[0,97 ; 1,61]

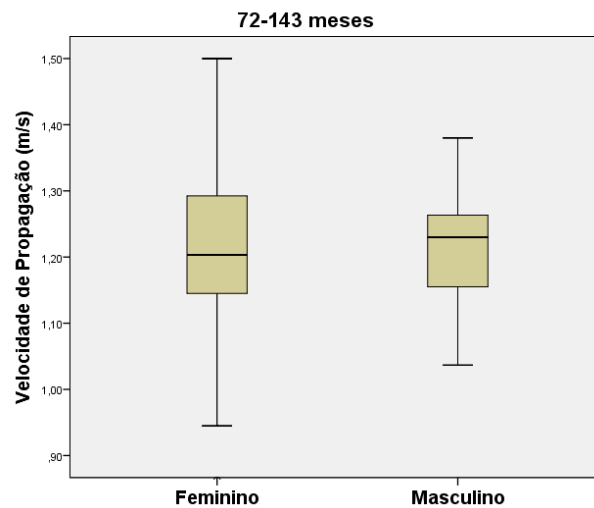


Figura A3.8 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 72-143 meses.

Tabela A3.9 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do género, análise da faixa etária 72-143 meses.

Género	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Feminino	1,19	0,17	[0,85 ; 1,50]
Masculino	1,21	0,08	[1,04 ; 1,38]

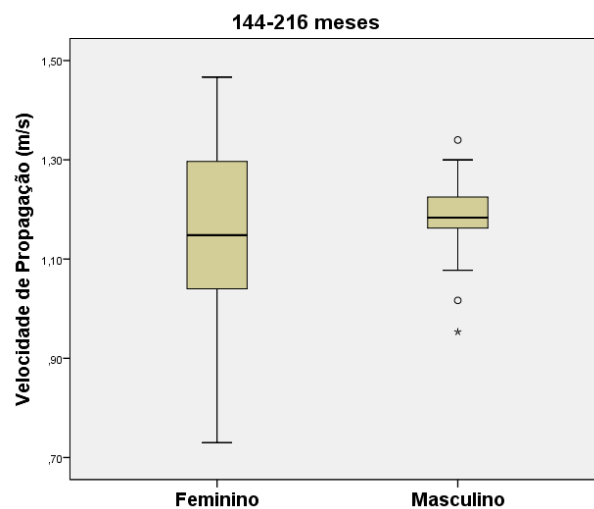


Figura A3.9 – Box-plot das velocidades de acordo com o género, análise da faixa etária 144-216 meses.

Tabela A3.10 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do gênero, análise da faixa etária 144-216 meses.

Gênero	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Feminino	1,15	0,20	[0,73 ; 1,47]
Masculino	1,18	0,09	[0,95 ; 1,34]

Influência do Posicionamento da Sonda

Na avaliação da influência do posicionamento da sonda obtiveram-se os box-plot's e os parâmetros apresentados de seguida, em função das diferentes faixas etárias consideradas.

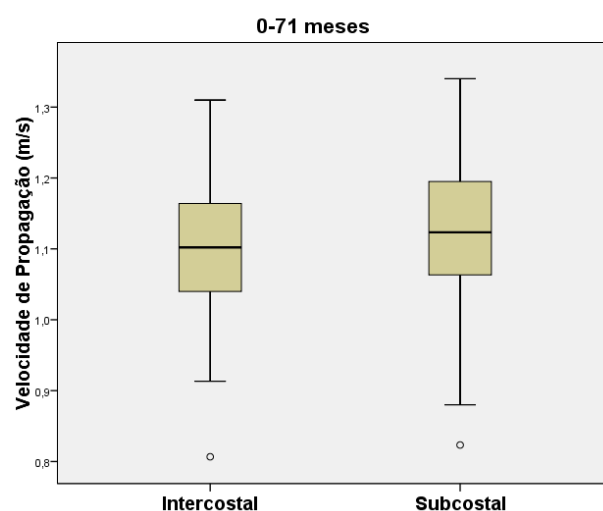


Figura A3.10 – Box-plot das velocidades de acordo com o posicionamento da sonda, análise da faixa etária 0-71 meses.

Tabela A3.11 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do posicionamento da sonda, análise da faixa etária 0-71 meses.

Posicionamento da Sonda	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Intercostal	1,10	0,10	[0,81 ; 1,31]
Subcostal	1,11	0,11	[0,82 ; 1,43]

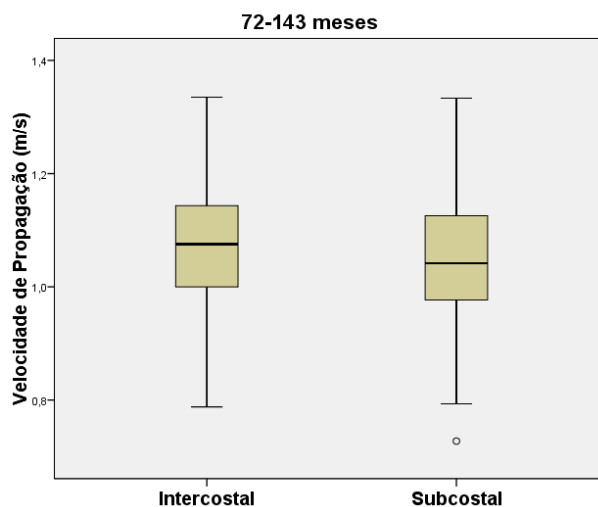


Figura A3.11 – Box-plot das velocidades de acordo com o posicionamento da sonda, análise da faixa etária 72-143 meses.

Tabela A3.12 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do posicionamento da sonda, análise da faixa etária 72-143 meses.

Posicionamento da Sonda	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Intercostal	1,07	0,11	[0,79 ; 1,34]
Subcostal	1,04	0,12	[0,73 ; 1,33]

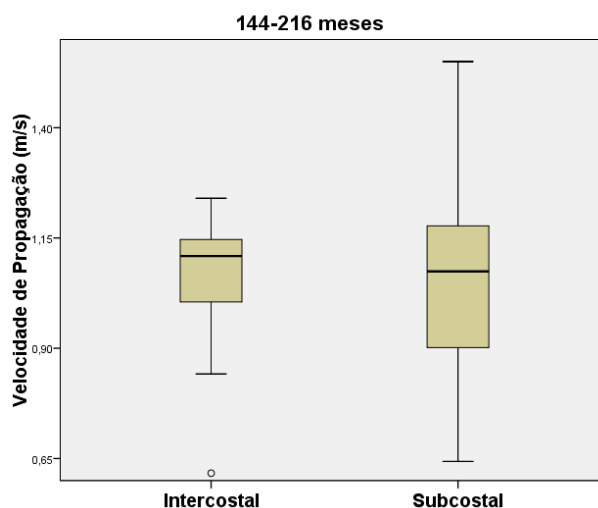


Figura A3.12 – Box-plot das velocidades de acordo com o posicionamento da sonda, análise da faixa etária 144-216 meses.

Tabela A3.13 – Parâmetros obtidos na avaliação da influência do posicionamento da sonda, análise da faixa etária 144-216 meses.

Posicionamento da Sonda	Velocidade (m/s)	Desvio padrão (m/s)	Intervalo de Valores (m/s)
Intercostal	1,07	0,12	[0,62 ; 1,24]
Subcostal	1,05	0,18	[0,64 ; 1,55]

Influência da Profundidade

Na avaliação da influência da profundidade obtiveram-se os box-plot's apresentados de seguida, em função das diferentes faixas etárias consideradas.

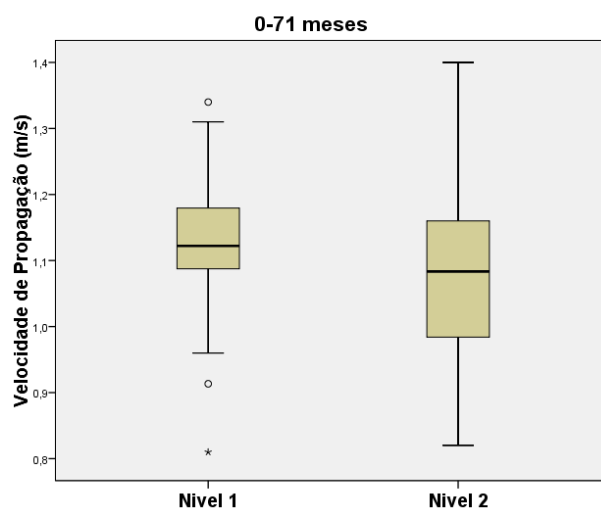


Figura A3.13 – Box-plot das velocidades de acordo com o nível de profundidade, análise da faixa etária 0-71 meses.

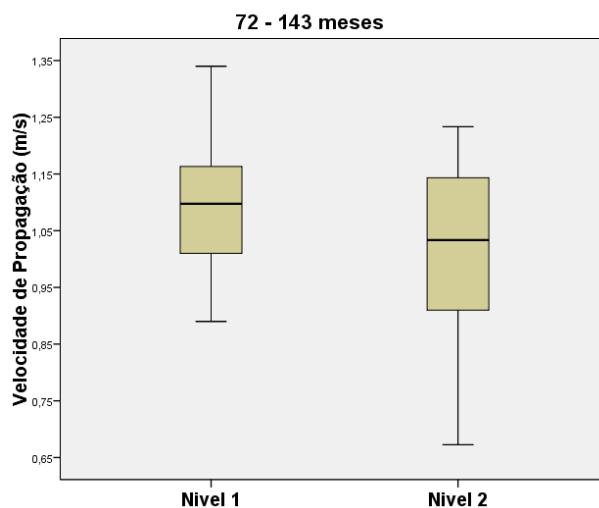


Figura A3.14 – Box-plot das velocidades de acordo com o nível de profundidade, análise da faixa etária 72-143 meses.

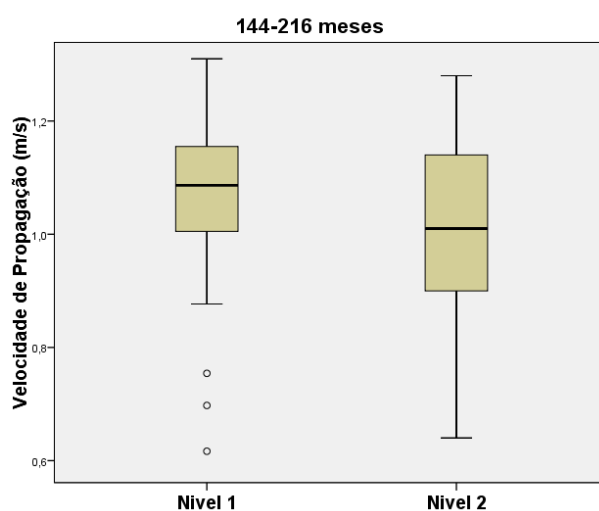


Figura A3.15 – Box-plot das velocidades de acordo com o nível de profundidade, análise da faixa etária 144-216 meses.